

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA

**A REPRESENTATIVIDADE ÉTNICA E RACIAL DOS PARTICIPANTES DE
ENSAIOS CLÍNICOS DA COVID-19 NO BRASIL**

JULIANA SCHORIZA TOKUNO

Porto Alegre

2024

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA

**A REPRESENTATIVIDADE ÉTNICA E RACIAL DOS PARTICIPANTES DE
ENSAIOS CLÍNICOS DA COVID-19 NO BRASIL**

Autor: Juliana Schoriza Tokuno

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Santana Fernandes

Co-orientador: Prof. Dr. José Roberto Goldim

Dissertação submetida como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre ao Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Schoriza Tokuno, Juliana
A REPRESENTATIVIDADE ÉTNICA E RACIAL DOS
PARTICIPANTES DE ENSAIOS CLÍNICOS DA COVID-19 NO
BRASIL / Juliana Schoriza Tokuno. -- 2024.
74 f.

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Santana Fernandes.

Coorientadora: Prof. Dr. José Roberto Goldim.

Dissertação (Mestrado Profissional) -- Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de
Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Pesquisa
Clínica, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. covid-19 . 2. SARS-COV-2. 3. Clinical Trial. 4.
Pesquisa Clínica. I. Santana Fernandes, Profa. Dra.
Márcia, orient. II. Goldim, Prof. Dr. José Roberto,
coorient. III. Título.

Banca Examinadora

Enfa. Dra. Célia Mariana Barbosa de Souza - Hospital de Clínicas de Porto Alegre/UFRGS.

Profa. Dra. Leila Beltrami Moreira - Hospital de Clínicas de Porto Alegre/UFRGS.

Prof. Dr. Otávio Berwanger - Diretor Executivo do *George Institute for Global Health UK* e Presidente de Ensaio Clínicos do *Imperial College London*.

AGRADECIMENTOS

Meus profundos agradecimentos ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA/UFRGS, à direção e à administração do curso de Pós-graduação Stricto Sensu Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica. Aos docentes e profissionais convidados, que generosamente compartilharam seus conhecimentos e experiências ao longo do curso.

Parte do sucesso alcançado neste trabalho deve-se ao apoio constante que recebi ao longo desta jornada.

À minha orientadora, Professora Doutora Márcia Santana Fernandes, sou imensamente grata pelo apoio incansável durante toda esta trajetória de mestrado. Sua crença no meu projeto e seu suporte nos momentos difíceis foram fundamentais. Você terá minha eterna gratidão e admiração.

Ao meu co-orientador, Professor Doutor José Roberto Goldim, sinto-me honrada por tê-lo como um mentor exemplar na área da Bioética. Sua dedicação é uma inspiração para minha carreira profissional.

À consultora científica, Professora Doutora Mariana Goldim, agradeço por enriquecer meu projeto com seu conhecimento técnico e perspicácia.

Aos colegas de turma, agradeço por me acolherem em Porto Alegre, pelas parcerias nos trabalhos e aulas e pela ajuda incansável ao longo de todo o curso. Os momentos de confraternização foram verdadeiramente especiais.

Gostaria de fazer um agradecimento especial à Patrícia Bagatelli Okde, por compartilhar seu conhecimento e ser um ombro amigo que nunca me deixou desistir.

Ao amor da minha vida, Douglas Braz Tokuno, desde o início compartilhando seu apoio incondicional. Muito obrigada por ser meu melhor amigo, meu coach, meu parceiro. E ao meu filho, Felipe Schoriza Tokuno, por me apoiar e superar minha ausência.

Meus profundos agradecimentos aos meus colegas da Pesquisa Clínica, Vanessa Pacolla, Leila Magalhães, Luciana Prado, Luisa Alves, Prof. Dr. Fernando de Rezende Francisco, Valéria Aguiar, Ana Luiza Cabrera Martimbianco, Prof. Dr. Haliton Alves de Oliveira Júnior, pelo apoio ao meu projeto de mestrado.

E, por fim, gostaria de agradecer à Esteira Finkelfarb, Raquel Brabo e Jessica Togassa.

RESUMO

Introdução: A pesquisa clínica destaca a importância da inclusão de uma amostra populacional nos estudos clínicos que reflita a diversidade da população em geral, visando identificar variações mais abrangentes ao longo do processo de desenvolvimento de medicamentos. No entanto, persistem desafios significativos na adequada inclusão de grupos que representam uma ampla gama de etnias, mulheres, idosos e outros segmentos sub-representados nos estudos clínicos, resultando em dados clínicos que não refletem adequadamente a realidade. Apesar do reconhecimento da ampla diversidade étnica do Brasil, há uma escassez de estudos que demonstrem a representatividade étnico-racial em pesquisas durante a pandemia de COVID-19. Isso ressalta a necessidade urgente de integrar considerações sobre raça e etnia nas avaliações de risco relacionadas à COVID-19.

Objetivo: Avaliar a variabilidade étnica/racial dos participantes nos estudos clínicos randomizados para a COVID-19, considerando a população do Brasil. **Métodos:** Foram revisadas as publicações relacionadas a ensaios clínicos fase III para COVID-19 realizados no Brasil, foram analisadas as informações demográficas dos participantes dos estudos clínicos randomizados em comparação aos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, bem como foram realizadas buscas de documentos das principais autoridades reguladoras no âmbito da Pesquisa Clínica sobre diversidade étnica/racial. **Resultados:** Quatro estudos foram identificados, entretanto apenas dois apresentaram informações sobre a distribuição étnico-racial dos participantes. Os resultados da investigação conduzida por Murai *et al.* (2021) indicam uma disparidade em relação à composição demográfica da população brasileira, com uma proporção significativamente maior de participantes brancos em comparação com a população em geral, embora também tenha sido observada uma presença mais notável de participantes pretos. Em contraste, o estudo de Voysey *et al.* (2021) revelou uma discrepância, com a proporção de participantes brancos consideravelmente maior do que na população em geral. Ambas as pesquisas ressaltaram a importância da inclusão de participantes de diversas regiões do Brasil para garantir uma abordagem mais abrangente. Com base nessas constatações, desenvolveu-se uma solução para atender às necessidades dos pesquisadores interessados em avaliar a aplicabilidade da diversidade em estudos clínicos. Essa ferramenta visa possibilitar uma avaliação prévia da inclusão de participantes em

ensaios clínicos, considerando critérios de diversidade étnica e racial, com o intuito de promover uma representatividade mais precisa da população.

Palavras-chave: Afro-brasileiros. Critérios de elegibilidade. Diversidade. Estudo clínico randomizado. Etnia. Raça. Sub-representatividade.

ABSTRACT

Introduction: Clinical research emphasizes the importance of including a study population that reflects the diversity of the general population, aiming to identify broader variations throughout the drug development process. However, significant challenges persist in adequately including groups representing a wide range of ethnicities, women, elderly individuals, and other underrepresented segments in clinical studies, resulting in clinical data that inadequately reflects reality. Despite the recognition of Brazil's vast ethnic diversity, there is a shortage of studies demonstrating ethnic-racial representation in research during the COVID-19 pandemic. This underscores the urgent need to integrate considerations of race and ethnicity into COVID-19-related risk assessments. **Objective:** To evaluate the ethnic/racial variability of participants in randomized clinical trials for COVID-19, considering the population of Brazil. **Methods:** Publications related to phase III clinical trials for COVID-19 conducted in Brazil were reviewed, demographic information of participants in randomized clinical trials was analyzed compared to data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics, and searches were conducted for documents from major regulatory authorities in the field of Clinical Research on ethnic/racial diversity. **Results:** Four studies were identified; however, only two provided information on the ethnic-racial distribution of participants. The results of the investigation conducted by Murai *et al.* (2021) indicate a disparity concerning the demographic composition of the Brazilian population, with a significantly higher proportion of white participants compared to the general population, although a more notable presence of black participants was also observed. In contrast, the study by Voysey *et al.* (2021) revealed a discrepancy, with the proportion of white participants considerably higher than in the general population. Both studies highlighted the importance of including participants from diverse regions of Brazil to ensure a more comprehensive approach. Based on these findings, a solution was developed to meet the needs of researchers interested in evaluating the applicability of diversity in clinical studies. This tool aims to enable a preliminary assessment of participant inclusion in clinical trials, considering ethnic and racial diversity criteria, with the intention of promoting a more accurate representation of the population.

Introduction: Keywords: Afro-Brazilians. Eligibility criteria. Diversity. Randomized clinical study. Ethnicity. Race. Under-representation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. As quatro fases da pesquisa clínica	17
Quadro 1. Categorias étnico-raciais nos Censos Demográficos do Brasil de 1872 a 2010	30
Figura 2. População e amostra de estudo clínico.	33
Tabela 1. Resultados parciais da pesquisa IBGE, PNAD - Covid-19, segundo raça/cor.	39
Tabela 2. Estudos encontrados nas plataformas de busca	45
Tabela 3. Comparação da distribuição étnica/racial dos estudos incluídos com a população brasileira conforme IBGE (2021)	46
Tabela 4. Comparação da distribuição étnica/racial do estudo de Murai <i>et al.</i> , 2021 com a população regional brasileira conforme IBGE (2021)	47
Tabela 5. Comparação da distribuição étnica/racial do estudo de Voysey <i>et al.</i> , 2021 com a população regional brasileira conforme IBGE (2021)	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa
CFR - *Code of Federal Regulations*
CNS - Conselho Nacional de Saúde
CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
COPEC - Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos
CV - Coeficiente de Variação
EMA - *European Medicines Agency*
EUA - Estados Unidos da América
FDA - *Food and Drug Administration*
GCP – *Good Clinical Practice*
IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICH - *International Conference on Harmonisation*
ICH-GCP - *Guideline for Good Clinical Practice*
IND - Novo Medicamento em Investigação, do inglês *Investigational New Drug*
MS - Ministério da Saúde
NEJM - *New England Journal of Medicine*
NIH – *National Institute of Health*
OMB - *Office of Management and Budget*
OMOP - *Observational Medical Outcomes Partnership*
OMS - Organização Mundial de Saúde
PD - Farmacodinâmica
PNAD - Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
PK - Farmacocinética
RDC - Resolução da Diretoria Colegiada
SUS - Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 PESQUISA CLÍNICA	15
2.2 BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS	18
2.3 REGULAMENTAÇÃO BRASILEIRA DE ÉTICA EM PESQUISA CLÍNICA	20
2.4 AGÊNCIAS REGULATÓRIAS	21
2.4.1 Agência Nacional de Vigilância Sanitária	22
2.4.2 Food and Drug Administration	23
2.4.3 European Medicines Agency	24
2.4.4 Organização Mundial de Saúde	24
2.5 A REPRESENTATIVIDADE ÉTNICA/RACIAL NOS ENSAIOS CLÍNICOS	25
2.6 A GENÔMICA DAS RAÇAS E ETNIAS	26
2.6.1 Categorias étnico-raciais nos Censos Demográficos do Brasil	29
2.7 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO CLÍNICO	32
2.7.1 Dados demográficos dos estudos clínicos	34
2.8 PROMOÇÃO DA DIVERSIDADE NOS ESTUDOS CLÍNICOS	35
2.9 ESTUDOS CLÍNICOS DA COVID-19 NO BRASIL	37
3 JUSTIFICATIVA	41
4 OBJETIVOS	43
4.1 OBJETIVO GERAL	43
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
5 MATERIAL E MÉTODO	44
6 RESULTADOS	45
6.1 COMPARAÇÃO COM POPULAÇÃO NACIONAL	46
6.2 COMPARAÇÃO COM A DISTRIBUIÇÃO REGIONAL DO BRASIL	47
7 DISCUSSÃO	49
8 RELATÓRIO SINTÉTICO DO PRODUTO DA DISSERTAÇÃO	53
8.1 DESCRIÇÃO DO PRODUTO	53
8.2 REQUISITOS PARA PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO	53
8.3 APLICABILIDADE DO PRODUTO	54
8.4 INSERÇÃO SOCIAL	55
8.5 PREVISÃO DE PUBLICAÇÃO	55
9 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
REFERÊNCIAS	59
APÊNDICE A – Produto	65
ANEXO A - Parecer do AGHUse	72

1 INTRODUÇÃO

Desde o início dos anos 2000, a pesquisa clínica tem experimentado uma expansão global, impulsionada pelo aumento do número de ensaios clínicos realizados em todo o mundo, com o objetivo de desenvolver intervenções para melhorar a saúde dos pacientes. Há um interesse crescente da comunidade científica em reconhecer as características únicas dos participantes de ensaios clínicos, visando a uma melhor compreensão da variabilidade nas respostas aos medicamentos (SHARMA & PALANIAPPAN, 2021).

O uso racional de novos medicamentos ou tratamentos deve ser fundamentado nos resultados de ensaios clínicos controlados, que devem ser bem concebidos, isentos de preconceitos, e deve incluir uma amostra representativa de pacientes que refletem a diversidade da população em geral. No entanto, os grupos étnicos-raciais são frequentemente sub-representados em ensaios clínicos, o que resulta em uma falta de dados suficientes para avaliar a eficácia ou segurança dos novos medicamentos, especialmente entre os indivíduos negros (KING, 2002).

A importância dos estudos clínicos foi ampliada com a pandemia da COVID-19. Esses estudos têm exercido impactos significativos não apenas no sistema de saúde, mas também na economia global, além de influenciar profundamente o meio acadêmico e científico (CRF-SP, 2022; OPAS, 2020). Médicos e profissionais de saúde dependem amplamente dos resultados destes estudos para orientar suas práticas, utilizando-os como base para tomar decisões cruciais sobre tratamentos e cuidados aos pacientes (SCHULTZ *et al.*, 2019). A condução dos estudos clínicos segue um padrão internacional de qualidade ética e científica para o desenho, condução, registro e relato de estudos clínicos que envolvem a participação de seres humanos. O cumprimento deste padrão oferece garantias de que os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes do ensaio são protegidos, em conformidade com os princípios originados na Declaração de Helsinque, e que os dados do ensaio clínico são confiáveis (EMA, 2016).

Além disso, a ampliação dos critérios de elegibilidade em estudos clínicos é uma abordagem essencial que os patrocinadores devem adotar para refletir melhor a população de pacientes que provavelmente utilizará o medicamento em prática clínica (FDA, 2020).

O termo "patrocinador" do estudo significa uma pessoa física ou jurídica, pública ou privada, que oferece suporte à pesquisa por meio de financiamento, infraestrutura, recursos humanos ou apoio institucional (CNS, 2012).

Diretrizes regulatórias, como as da *Food and Drug Administration* (FDA) e da *European Medicines Agency* (EMA), destacam a importância de incluir uma amostra representativa da população de pacientes-alvo nos estudos clínicos (GROSS *et al.*, 2022).

Com algumas exceções, os sistemas de saúde em todo o mundo podem coletar dados sobre idade e sexo das pessoas, mas poucos perguntam aos pacientes sobre sua etnia ou raça. Existem várias razões para isso, desde os abusos históricos de dados relacionados à raça ou religião no início do século XX, até a simples inércia institucional. No entanto, os países que coletam esses dados de forma abrangente demonstraram que a COVID-19 tem sido marcada por grandes disparidades, com pessoas de certos grupos étnicos sendo desproporcionalmente afetadas pelos efeitos diretos e indiretos da pandemia (ROUTEN *et al.*, 2022).

Essa lacuna é particularmente significativa no contexto brasileiro, no qual informações sobre a representatividade étnica/racial nas pesquisas realizadas em território nacional são escassas, dificultando a compreensão dos potenciais impactos diferenciados dos tratamentos em diferentes grupos de pacientes. A ausência de dados específicos sobre a população brasileira em estudos clínicos pode levar a uma sub-representação de certos grupos e, conseqüentemente, à aplicação de tratamentos que não se mostram eficazes ou seguros para tais populações.

Neste contexto, o presente estudo de mestrado profissional tem como objetivo investigar e analisar a representatividade étnica/racial em ensaios clínicos da COVID-19 realizados no Brasil, além de identificar potenciais obstáculos para a inclusão de grupos sub-representados. Ao abordar essa temática, busca-se fomentar a reflexão e promover a implementação de medidas destinadas a promover a diversidade e a inclusão em estudos clínicos, visando à construção de um sistema de saúde mais equitativo e equânime.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 PESQUISA CLÍNICA

O progresso do conhecimento na área da saúde tem sido historicamente impulsionado pelo acúmulo e análise sistemática de dados e informações. Essa abordagem permite uma interpretação contínua, gerando constantemente novos entendimentos. Informações previamente subutilizadas e armazenadas podem eventualmente servir como substrato para descobertas de relevância científica. A fim de ilustrar essa proposição, é pertinente reconsiderar certos exemplos históricos (FERNANDES; GOLDIM, 2019).

A evolução da investigação clínica atravessa uma história rica e complexa desde os primeiros ensaios com leguminosas, na era bíblica, até os modernos ensaios controlados randomizados (BHATT, 2010). A investigação conduzida pelo médico escocês James Lind em 1747, com o propósito de determinar o tratamento eficaz para o escorbuto, uma enfermidade decorrente da carência de vitamina C no organismo, foi pioneira no desenvolvimento dos ensaios clínicos controlados (BHATT, 2010; KAC; SICHIERY; GIGANTE, 2007). Avanços éticos, como o Código de Nuremberg, a Declaração de Helsinque e as Boas Práticas Clínicas, têm acompanhado o crescimento dos ensaios clínicos (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2013). Paralelamente, as autoridades governamentais começaram a regular os ensaios clínicos para controlar as terapias médicas desde o início do século XX. À medida que a ciência avança, novos desafios éticos e regulamentares surgem, exigindo atualizações contínuas no quadro ético e legal dos ensaios clínicos (BHATT, 2010).

Os registros contidos no *Corpus Hippocraticum* (coleção de textos médicos escritos na Grécia Antiga, atribuídos ao famoso médico Hipócrates e seus seguidores) estabeleceram os fundamentos primordiais para o avanço do pensamento científico. Esse legado teve continuidade com Cláudio Galeno (130 d.C. - 210 d.C.), que estabelece relações entre fatores e doenças, utilizando a observação e a experimentação para diagnósticos e tratamentos (FERNANDES; GOLDIM, 2019). O desejo de compreender e estudar a saúde populacional e humana tem sido uma força motriz por trás dos estudos científicos ao longo dos séculos, estabelecendo os alicerces para a pesquisa e a experimentação. As

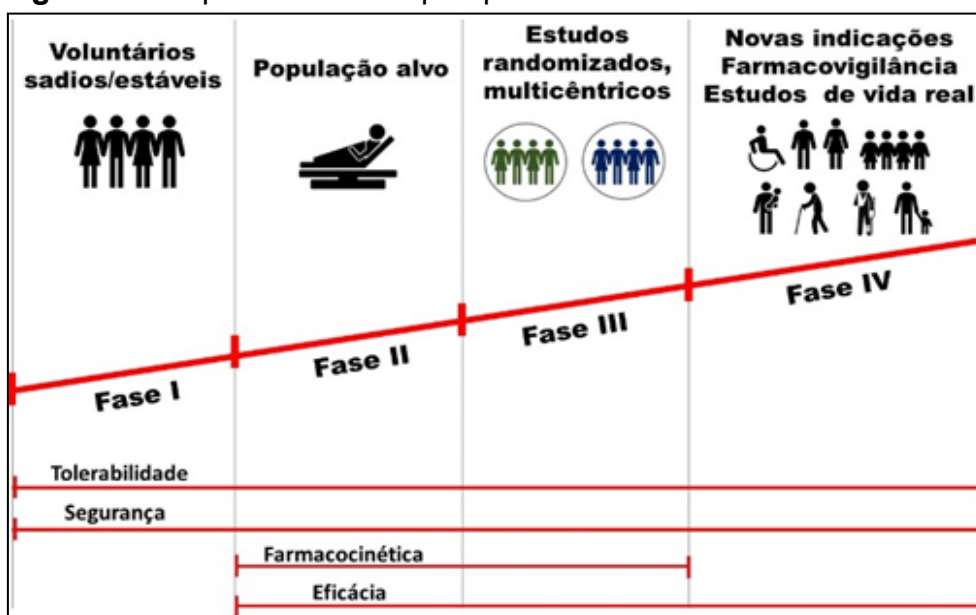
epidemias, a fome, as guerras, o crescimento populacional e a urbanização representaram desafios significativos que impulsionaram a busca por conhecimento científico (FERNANDES; GOLDIM, 2019). Nesse contexto, a Epidemiologia emergiu como uma disciplina distinta no século XIX, embora suas raízes já estivessem estabelecidas desde o século XVII. Seu objetivo central, ao longo do tempo, tem sido identificar os determinantes de doenças e, mais recentemente, de saúde em nível populacional (FERNANDES; GOLDIM, 2019).

Em 1948, Bradford Hill e Archibald Cochrane conduziram o primeiro ensaio clínico controlado randomizado cego para avaliar a eficácia da estreptomicina no tratamento da tuberculose. Este estudo representou uma revolução na Medicina, introduzindo a randomização, o uso de leituras "cegas" de radiografias por três observadores e documentando pela primeira vez a cura da tuberculose. Desde então, os ensaios clínicos randomizados cegos se tornaram o padrão de ouro para avaliar novos tratamentos, inicialmente comparando com placebo quando ético, e posteriormente com tratamentos tradicionais estabelecidos quando necessário (ATALLAH, 2018).

Os ensaios clínicos são indispensáveis para a busca de novas respostas terapêuticas no tratamento de doenças. Atualmente, tanto as regulamentações nacionais quanto as internacionais exigem uma demonstração prévia da eficácia e da segurança de um medicamento (seja para aprovar sua comercialização ou uma nova indicação) (OPAS, 2005). Conforme o Conselho Nacional de Saúde (CNS), a pesquisa clínica refere-se a pesquisas científicas que abrangem o estudo do ser humano, tanto em sua totalidade como em partes, de forma direta ou indireta, incluindo o uso de seus dados, informações ou materiais biológicos (CNS, 2012).

A pesquisa clínica engloba quatro fases distintas, cada uma com seus objetivos específicos (Figura 1). Essas fases são conduzidas de forma sequencial e progressiva, com níveis crescentes de complexidade e exposição. Os estudos de Fase 2 dependem idealmente dos resultados obtidos nos estudos de Fase 1 para serem iniciados, da mesma forma que os estudos de Fase 3 dependem dos resultados dos estudos de Fase 2 (GOLDIM, 2007).

Figura 1. As quatro fases da pesquisa clínica



Fonte: SBPPC, 2023.

A fase I constitui o primeiro estudo em seres humanos, envolvendo pequenos grupos de voluntários (participantes da pesquisa), geralmente saudáveis, para avaliar um novo princípio ativo ou uma nova formulação. Essas pesquisas visam a estabelecer uma avaliação preliminar da segurança, do perfil farmacocinético e, sempre que possível, do perfil farmacodinâmico (CNS, 1997).

O participante da pesquisa é um indivíduo que, de forma esclarecida e voluntária ou sob o esclarecimento e a autorização de seu(s) responsável(is) legal(is), aceita ser pesquisado. A participação deve se dar de forma gratuita, ressalvadas as pesquisas clínicas de Fase I ou de bioequivalência (CNS, 2012). A gratuidade no Brasil, cabe destacar, está amparada no princípio constitucional da dignidade da pessoa humana, artigo 1º da Constituição da República Federativa do Brasil, este espelhado nos direitos fundamentais e de personalidade, em particular no artigo 5º e no artigo 199, § 4º, que veda a comercialização de partes do corpo humano (BRASIL, 1988). A posição do sistema normativo brasileiro abrange a legislação ordinária, como o Código Civil Brasileiro, Lei 10.104/2002, que garante a existência humana em sua tríplice esfera: a biológica, a moral e a social (BRASIL, 2002; FERNANDES *et al.*, 2017)

Na fase II, o estudo clínico é realizado com um número limitado de pacientes acometidos pela doença, buscando estabelecer a segurança e também as relações dose-resposta do medicamento (CNS, 1997).

Na fase III, o estudo é realizado para determinar o risco-benefício do medicamento e seu valor terapêutico, sendo os estudos necessários para aprovação regulatória no país (CNS, 1997).

A fase IV tem como objetivo realizar a vigilância de novas reações adversas pós-comercialização do medicamento (CNS, 1997).

Dentre os variados tipos de estudos clínicos, os ensaios clínicos randomizados são especificamente concebidos para oferecer evidências científicas sólidas acerca da eficácia e segurança de novos tratamentos ou procedimentos (CAMPBELL *et al.*, 2012; FDA, 2017). Nesse tipo de estudo, os participantes são aleatoriamente organizados em grupos de tratamento, minimizando a possibilidade de viés e permitindo comparações precisas entre intervenções. A aleatorização é um dos pilares para a obtenção de resultados imparciais, contribuindo para a validade interna e a força das conclusões alcançadas (CAMPBELL *et al.*, 2012).

2.2 BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS

O *International Conference on Harmonisation* (ICH) foi estabelecido em 1991, em Bruxelas, por iniciativa conjunta dos Estados Unidos, Japão e nações europeias (KANDI; VADAKEDATH, 2023). A primeira conferência, realizada em 1996, foi um marco importante na busca por estabelecer padrões de qualidade ética e científica para a condução de estudos clínicos (ICH, 1996). A conferência do ICH é realizada bianualmente e conta com a participação dos países membros, bem como de observadores de agências reguladoras, como a Organização Mundial da Saúde (OMS), a Associação Europeia de Livre Comércio e o Departamento Canadense de Proteção à Saúde, além de outros intervenientes da academia e da indústria (KANDI; VADAKEDATH, 2023).

Tal conferência estabeleceu um conjunto de diretrizes internacionais de Boas Práticas Clínicas, que estabelece padrões éticos e científicos para a condução de estudos clínicos envolvendo seres humanos. Essas diretrizes, baseadas na Declaração de Helsinque de 1964, foram desenvolvidas com o objetivo de garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes em estudos clínicos,

além de assegurar a confiabilidade e a integridade dos dados gerados durante esses estudos (ICH, 1996). Essas diretrizes são amplamente reconhecidas e seguidas por pesquisadores, patrocinadores de estudos clínicos, comitês de ética e autoridades reguladoras em todo o mundo (ICH, 1996).

A diversidade em estudos clínicos globais é um aspecto vital, e duas diretrizes do ICH merecem especial atenção nesse contexto: ICH E5 e ICH E17 (GROSS *et al.*, 2022).

A diretriz ICH E5 Fatores Étnicos na aceitabilidade de dados clínicos estrangeiros (do inglês *Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data - Scientific Guideline*) ressalta a importância de investigar os fatores intrínsecos e extrínsecos que podem influenciar a resposta a medicamentos, resultando em variações na resposta terapêutica entre diferentes populações (GROSS *et al.*, 2022). Nesse sentido, é fundamental considerar a representatividade étnica da população nos estudos clínicos, incluindo diversos grupos étnicos, para obter resultados mais abrangentes e aplicáveis globalmente (EMA, 2023).

Adicionalmente, a diretriz ICH E17, intitulada "Princípios Gerais para o Planejamento e Design de Ensaio Clínicos Multirregionais" (do inglês *General Principles for Planning and Design of Multi-regional Clinical Trials*), foi adotada recentemente. Essa diretriz oferece orientações para a realização de estudos clínicos em múltiplas regiões, incluindo considerações relacionadas a possíveis diferenças populacionais na resposta aos tratamentos. ICH E17 preconiza que a fase inicial do desenvolvimento clínico deve identificar fatores que possam contribuir para a variação na farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) do medicamento entre diferentes populações e ainda que esses fatores devem ser avaliados em estudos clínicos de fase posterior, envolvendo populações diversas (GROSS *et al.*, 2022).

É relevante salientar que, desde 2019, o Brasil integra o Comitê Gestor do ICH através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A ANVISA permanece sendo a única autoridade da América Latina que é membro regulador do ICH, fator que impõe ao país a responsabilidade de estabelecer e propagar boas práticas para o desenvolvimento de pesquisa clínica na região. São 48 especialistas da Agência distribuídos em 28 grupos de trabalho, com a finalidade de discutir a harmonização de temas regulatórios, como a eficácia, a segurança e a qualidade dos medicamentos (ANVISA, 2021).

2.3 REGULAMENTAÇÃO BRASILEIRA DE ÉTICA EM PESQUISA CLÍNICA

No âmbito da regulamentação das pesquisas clínicas com seres humanos no Brasil, o Poder Executivo e seus respectivos órgãos têm emitido Resoluções apropriadas para tal fim. No ano de 1988, o CNS, recém-instalado como órgão de controle social do Ministério da Saúde (MS), elaborou a Resolução nº 01 sobre ética na pesquisa médica (FORTES; ZOBOLI, 2003). Assim sendo, pode-se considerar este como sendo o primeiro documento oficial brasileiro que procurou regulamentar as normas da pesquisa em saúde (COSTA; GARRAFA; OSELKA, 1998).

Em 1996, o CNS decidiu pela revisão da Resolução nº 01/88, com o objetivo de atualizá-la e preencher lacunas geradas pelo desenvolvimento científico. E, assim, um grupo composto por representantes de diversas áreas sociais e profissionais elaborou a Resolução nº 196 (COSTA; GARRAFA; OSELKA, 1998). Aqui cabe destacar, que a Resolução 196/1996 havia a menção que na descrição das amostras a serem utilizadas deveria ser incluído o critério "cor" de acordo como o IBGE (item IV.3)

Já a norma em vigor, a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012, determina que as pesquisas envolvendo seres humanos devem atender aos fundamentos éticos e científicos pertinentes. Outro ponto importante da 466 diz sobre respeitar sempre os valores culturais, sociais, morais, religiosos e éticos, como também os hábitos e os costumes, quando as pesquisas envolverem comunidades. No processo de consentimento livre e esclarecido, deve prestar informações em linguagem clara e acessível, utilizando-se das estratégias mais apropriadas à cultura, faixa etária, condição socioeconômica e autonomia dos convidados a participar da pesquisa (CNS, 2012).

No Brasil, desde a primeira resolução do CNS, existe a necessidade dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) avaliarem os projetos de pesquisas realizados em seres humanos antes do início da sua realização (GOLDIM, 2006).

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) é uma instância colegiada, vinculada ao CNS/MS, também responsável pela revisão ética e análise científica dos projetos de pesquisa envolvendo seres humanos (CNS, 2012). A CONEP é responsável por registrar e supervisionar o funcionamento e cancelar o registro dos CEP. Pesquisas envolvendo seres humanos devem ser submetidas à

apreciação do Sistema CEP/CONEP, que se torna corresponsável por garantir a proteção dos participantes (CNS, 2012).

O Brasil enfrenta uma lacuna na legislação que aborda a atividade econômica de Pesquisa Clínica, mesmo que o tema seja de grande importância. Atualmente, as regras são estabelecidas principalmente por normas infralegais e por leis dispersas (BOLIVAR, 2015). Portanto, visando a garantir a segurança jurídica dos envolvidos nesses estudos clínicos, a promulgação de uma lei específica para regular essa questão no país poderá auxiliar. (MELLO; MARTINEZ, 2019).

Assim sendo, o Congresso Nacional entendeu ser urgente a edição de uma lei específica que disponha sobre as regras básicas norteadoras das pesquisas clínicas no país. Tais regras são necessárias sobretudo no que diz respeito aos estudos clínicos, que são os estudos em que há uma intervenção do pesquisador sobre o participante da pesquisa e que, por isso mesmo, exigem maior preocupação com a proteção desse participante (BRASIL, 2023).

Atualmente, encontra-se na Comissão de Constituição, Justiça e Cidadania (CCJ) do Senado o PL 6007/2023. Este projeto, anteriormente conhecido como Projeto de Lei do Senado n. 200, de 2015, foi aprovado pelo Plenário do Senado em 15 de fevereiro de 2017 e trata de princípios, diretrizes e regras para a condução de Pesquisas Clínicas por instituições públicas ou privadas no Brasil (BRASIL, 2017). No momento, está sob a relatoria do Senador Dr. Hiran, aguardando a emissão de relatório, conforme registro datado de 06/03/2024.

2.4 AGÊNCIAS REGULATÓRIAS

Os diferentes países estabeleceram critérios mínimos de segurança, com a finalidade de regular o uso de medicamentos em seres humanos, para autorizar a sua comercialização, conforme preconizada pelo ICH-GCP. As agências reguladoras, como a ANVISA no Brasil, a FDA nos Estados Unidos e a EMA na Europa, são responsáveis pela elaboração de normas técnicas e pela avaliação das novas solicitações de uso específico, pela fiscalização e acompanhamento do uso destes medicamentos dentro de suas indicações (GOLDIM, 2007).

2.4.1 Agência Nacional de Vigilância Sanitária

De acordo com a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, foi criada a ANVISA, autarquia federal brasileira vinculada ao Ministério da Saúde. A ANVISA desempenha um importante papel na regulamentação e supervisão de diversos setores, como alimentos, medicamentos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes, entre outros. Sua atuação abrange desde a avaliação de novos produtos e medicamentos até a fiscalização de estabelecimentos e serviços de saúde, garantindo a segurança e a qualidade desses itens disponíveis no mercado (BRASIL, 1999).

Além disso, a agência também tem um importante papel na farmacovigilância, que é o monitoramento contínuo dos efeitos dos medicamentos após sua comercialização. Isso inclui a análise e a investigação de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos, garantindo que qualquer risco potencial seja identificado e abordado adequadamente para proteger a saúde pública (BRASIL, 1999).

Com vistas a harmonizar a legislação nacional com as diretrizes internacionais e estimular o desenvolvimento de pesquisas no Brasil, bem como promover maior inserção do país em estudos conduzidos simultaneamente em diversas nações, foram promulgadas as Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) da ANVISA n. 09/2015 e n. 10/2015 (ANVISA, 2015a, 2015b).

A RDC n. 09, de 20 de fevereiro de 2015, tem como objetivo estabelecer os procedimentos e requisitos para a realização de estudos clínicos com medicamentos, bem como as responsabilidades dos envolvidos nessa solicitação. Esta norma é aplicável a todos os estudos clínicos com medicamentos que terão total ou parcial desenvolvimento clínico no Brasil, com vistas à obtenção do registro no país (ANVISA, 2015a).

Já a RDC n. 10, de 03 de março de 2015, também emanada da ANVISA, define os procedimentos e requisitos para a realização de estudos clínicos com dispositivos médicos no Brasil, estabelecendo os procedimentos e requisitos para a aprovação por parte da ANVISA. Essa resolução é aplicável a todos os estudos clínicos com dispositivos médicos que terão total ou parcial desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro (ANVISA, 2015b).

2.4.2 Food and Drug Administration

A FDA é a agência regulatória dos Estados Unidos da América (EUA) responsável por supervisionar os estudos clínicos para garantir que sejam projetados, conduzidos, analisados e relatados de acordo com a lei federal e os regulamentos de boas práticas clínicas (FDA, 2023).

O *Code of Federal Regulations* (CFR) é uma compilação oficial das regulamentações federais promulgadas por agências governamentais dos EUA. As regulamentações presentes no CFR têm autoridade legal e são aplicadas em nível federal nos EUA. Elas são promulgadas por agências federais como a FDA (U.S. GOVERNMENT PUBLISHING OFFICE, 2023).

O CFR é organizado em títulos, cada um abrangendo uma área específica do direito federal. Cada título é dividido em partes, que correspondem a áreas temáticas mais específicas dentro desse título. Por exemplo, o Título 21 CFR abrange regulamentos relacionados a alimentos e a medicamentos (U.S. GOVERNMENT PUBLISHING OFFICE, 2023).

De acordo com o item do CFR “21 CFR 312.33(a)(2)”, os patrocinadores de estudos clínicos dos Estados Unidos são obrigados a enviar relatórios anuais sobre o progresso da investigação da fase de desenvolvimento do novo medicamento em investigação (do inglês *Investigational New Drug* - IND). Esses relatórios devem abranger o número total de participantes inicialmente planejados para o estudo; o número de participantes efetivamente incluídos até a data, categorizados por faixa etária, sexo e raça; bem como o número de participantes que concluíram o estudo conforme o planejado e aqueles que abandonaram o estudo por qualquer motivo (ECFR, 2023a).

Por outro lado, o item 314 referente aos pedidos de aprovação a FDA para comercialização de um novo medicamento, como estabelecido no item do CFR “21 CFR 314.50(d)(5)(v)”, requer um resumo integrado dos dados que demonstram evidência substancial de eficácia para as indicações alegadas para o medicamento. Esse resumo deve incluir evidências que sustentem a seção de dosagem e administração na rotulagem do medicamento, incluindo suporte para as doses e intervalos recomendados. Além disso, os dados de eficácia devem ser apresentados por subgrupos de sexo, idade e raça, identificando eventuais modificações de dose ou intervalo de dose necessárias para subgrupos específicos. Quando relevante,

também devem ser apresentados dados de eficácia de outros subgrupos de pacientes tratados, como aqueles com insuficiência renal ou diferentes níveis de gravidade da doença. Essas informações são cruciais para a avaliação abrangente da eficácia do novo medicamento em diversos contextos clínicos (ECFR, 2023b).

2.4.3 European Medicines Agency

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA, do inglês *European Medicines Agency*) é responsável por fornecer suporte aos desenvolvedores de medicamentos na União Europeia. Esse suporte inclui informações tanto científicas quanto regulatórias, abrangendo aspectos como o desenho e condução de estudos clínicos, padrões de conformidade, obrigações e incentivos para os desenvolvedores de medicamentos. O Comitê de Medicamentos para Uso Humano da EMA é responsável por realizar a avaliação de um medicamento para uso humano para o qual é solicitada uma autorização de comercialização em toda a União Europeia (EMA, 2023).

Nesse contexto, a EMA adota e implementa diretrizes e padrões internacionais, como as diretrizes do ICH-GCP. Em particular, a EMA adota a versão revisada do ICH-GCP E6(R2), que é uma das principais diretrizes internacionais para a condução de estudos clínicos envolvendo seres humanos (EMA, 2023).

A Diretriz *Guideline on the Investigation of Subgroups in Confirmatory Clinical Trials* emitida pela EMA em 2019 aborda explicitamente questões relacionadas a análises de subgrupos e nomeia idade, sexo e etnia como categorias apropriadas para avaliação (GROSS *et al.*, 2022).

2.4.4 Organização Mundial de Saúde

A Organização Mundial de Saúde (OMS) é uma agência especializada das Nações Unidas, criada em 1948, com o objetivo de promover a cooperação internacional e liderar esforços no âmbito da saúde global. Seu papel é fundamental na formulação de políticas e diretrizes, além de coordenar ações que visam a melhorar a saúde das populações em todo o mundo (OMS, 2023b).

A OMS tem também a finalidade de orientar e promover medidas, em âmbito internacional, para o enfrentamento de emergências de saúde pública, como

epidemias e pandemias. A resposta da organização à pandemia de COVID-19, em 2020, demonstrou sua capacidade de coordenar esforços internacionais, de fornecer orientações técnicas e de mobilizar recursos para conter a propagação das doenças (OMS, 2023a).

2.5 A REPRESENTATIVIDADE ÉTNICA/RACIAL NOS ENSAIOS CLÍNICOS

A evidência científica dos ensaios clínicos é crucial para o cuidado ideal dos pacientes, devendo as populações de estudo refletir a diversidade das populações afetadas pelas doenças (MOHAN; FREEDMAN, 2023). Enquanto medidas como sexo e idade refletem diferenças biológicas, etnia e raça são construções sociais (MOHAN; FREEDMAN, 2023). A definição de raça evoluiu ao longo do tempo, podendo referir-se a uma descendência comum ou características físicas, enquanto etnia historicamente se relaciona à identidade cultural (MOHAN; FREEDMAN, 2023).

As teorias racistas do século XIX redefiniram as diferenças físicas como uma construção teórica universalizante, buscando legitimar desigualdades sociais e influenciar a interseção entre a ciência, as políticas públicas e as dinâmicas sociais relacionadas à discriminação racial e à desigualdade étnica (LAGUARDIA, 2004). No contexto brasileiro, essas teorias estavam associadas ao liberalismo clássico e ao movimento abolicionista, porém enfrentaram desafios devido a contradições entre os direitos civis e os interesses dos defensores da escravidão (LAGUARDIA, 2004). O eugenismo persistiu até o século XX, influenciando políticas de imigração e discussões sobre raça na medicina (LAGUARDIA, 2004). Atualmente, o debate sobre raça ressurgiu na saúde pública, com políticas direcionadas à população afrodescendente (LAGUARDIA, 2004). No final do século XIX e início do século XX, as classificações raciais refletiam as preocupações dos teóricos do darwinismo social sobre hereditariedade, eugenia e miscigenação na pesquisa médica, enquanto o racismo científico moldava a tradição intelectual ocidental (LAGUARDIA, 2004). A pesquisa genética revelou uma mínima variação genética entre raças, levantando dúvidas sobre explicações genéticas para desigualdades de saúde, destacando a complexidade da relação entre genes, doenças e ambiente (LAGUARDIA, 2004).

De acordo com LaGuardia (2004), "raça" é uma construção social, e sua operacionalização em pesquisas pode reforçar ou perpetuar desigualdades em

saúde. É essencial entender os aspectos biológicos, históricos e políticos envolvidos na construção do conceito de "raça". No contexto do sistema de saúde brasileiro, a discussão sobre "raça" é relevante devido à sua recente inclusão nos sistemas de informação de saúde e à escassez de estudos publicados (LAGUARDIA, 2004).

Ao realizar a sequenciação do genoma humano, no início dos anos 2000, os pioneiros do genoma e os cientistas sociais apelaram pelo fim da utilização da raça como variável na investigação genética (YUDELL *et al.*, 2016). Infelizmente, segundo algumas medidas, o uso da raça como categoria biológica aumentou na era pós-genômica (YUDELL *et al.*, 2016). Embora a definição e o uso inconsistentes tenham sido um dos principais problemas do conceito de raça, ele tem sido historicamente usado como uma categorização taxonômica baseada em características hereditárias comuns (como a cor da pele) para elucidar a relação entre a nossa ancestralidade e os nossos genes (YUDELL *et al.*, 2016).

Apesar dos avanços, o racismo sistêmico continua profundamente enraizado nas instituições e práticas da genética e genômica (BROTHERS; BENNETT; CHO, 2021). É importante destacar que o racismo é um sistema de opressão que nega direitos e não um simples ato da vontade de um indivíduo (RIBEIRO, 2019). Diante disso, a utilização de conceitos biológicos de raça na investigação genética humana é considerada problemática e até mesmo prejudicial (YUDELL *et al.*, 2016), por isso é muito importante que este tema seja enfrentado, de forma a buscar respostas mais ajustadas à realidade. A etnicidade, por sua vez, é derivada de uma palavra grega que significa um povo ou tribo (SENIOR; BHOPAL, 1994). O conceito de etnicidade, embora complexo e impreciso, implica características, como origens compartilhadas ou histórico social, cultura e tradições distintas mantidas entre gerações, além de uma língua comum ou tradição religiosa (SENIOR; BHOPAL, 1994). As fronteiras étnicas são fluidas e imprecisas, e o "caldeirão cultural" pode confundir essas distinções, embora os grupos étnicos possam permanecer distintos à medida que se diferenciam do grupo migrante original (SENIOR; BHOPAL, 1994).

2.6 A GENÔMICA DAS RAÇAS E ETNIAS

A população brasileira apresenta uma diversidade genética resultante da miscigenação histórica entre povos indígenas, europeus, africanos e outras origens étnicas (PARRA *et al.*, 2003). Segundo Pena, Santos e Tarazona-Santos (2020), a

pesquisa sobre a mistura genética no Brasil, publicada no *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, revelou padrões de alta mistura genética, com uma tendência de relacionamento entre homens europeus e mulheres ameríndias e africanas. A aplicação destes marcadores em estudos populacionais brasileiros confirmou a complexidade da mistura genômica no país. Além disso, ao investigar as diferenças de ancestralidade em diversas regiões brasileiras, controlando estatisticamente variáveis como cor da pele para minimizar vieses, observou-se uma predominância da ancestralidade europeia em todas as regiões estudadas do país, variando de 60,6% no Nordeste a 77,7% no Sul. Esses resultados sugerem que a significativa imigração de europeus para o Brasil nos séculos XIX e XX desempenhou um papel crucial na diluição das dissimilaridades ancestrais regionais pré-existentes. Portanto, destacamos a importância de avaliar os brasileiros como indivíduos únicos, independentemente de sua origem regional ou características fenotípicas.

A análise da relação entre diversidade fenotípica e ancestralidade genética demonstra associações entre traços como pigmentação da pele, características capilares e dobras oculares, ressaltando diferenças entre populações nativas americanas, europeias e africanas. Além disso, há uma correlação moderada entre autopercepção étnica e ancestralidade genética, embora haja uma tendência de superestimar a ascendência nativa americana e africana e subestimar a ascendência europeia. Esses achados enfatizam a importância de considerar a complexidade das origens genéticas e fenotípicas das populações brasileiras para compreender adequadamente sua diversidade e história (RUIZ-LINARES *et al.*, 2014).

Um exemplo concreto do uso da genômica na área médica é o medicamento BiDil® (dinitrato de isosrobida+hidralazina), aprovado pela FDA em 2005 para o tratamento da insuficiência cardíaca em pacientes negros, após estudos demonstrarem benefício específico nessa população (GROSS *et al.*, 2022).

Outro exemplo bem conhecido de medicamentos com sensibilidade variável com base na raça e etnia é a varfarina. Foi demonstrado que pacientes asiáticos, negros, hispânicos e brancos apresentam diferentes perfis de polimorfismo de CYP2C9 e VKORC1, os genes mais importantes para a farmacocinética e farmacodinâmica da varfarina, respectivamente. Os polimorfismos genéticos afetam

a resposta ao medicamento, alterando o alvo e o metabolismo do medicamento e produzindo efeitos inesperados (MOHAN; FREEDMAN, 2023).

A falta de testes de intervenções em diversas populações pode resultar em tratamentos menos eficazes e confiáveis para certos grupos, apesar da necessidade da intervenção. Por exemplo, o 5-fluorouracil, um medicamento quimioterápico amplamente utilizado, foi associado a efeitos adversos, como toxicidades hematológicas, em indivíduos afro-americanos em uma taxa mais alta do que em indivíduos brancos. No entanto, esses efeitos não foram identificados em ensaios clínicos anteriores devido à falta de diversidade étnico-racial na população de pacientes, prejudicando assim o cuidado de saúde desses indivíduos. Da mesma forma, o Ninlaro (ixazomib), aprovado pela FDA em 2015 para o tratamento do mieloma múltiplo, teve uma participação de apenas 1,8% de indivíduos negros em um ensaio clínico de fase III, apesar de os afro-americanos apresentarem maior incidência e prevalência dessa doença em comparação com os europeus-americanos. Essas disparidades afetam negativamente as populações sub-representadas, levando à desconfiança e a resultados de saúde desfavoráveis em comparação com outros grupos (SHARMA; PALANIAPPAN, 2021).

Contudo, é importante ressaltar que nem todas as diferenças identificadas serão de magnitude suficiente para ter relevância clínica. Especificamente, as diferenças interindividuais podem ou não exigir uma mudança na dose, regime de dosagem ou manejo clínico de pacientes em uma subpopulação específica. A interpretação de quaisquer diferenças populacionais deve ser pautada na significância clínica, e não somente estatística, conforme preconizado pela diretriz ICH E17 (GROSS *et al.*, 2022).

Esses exemplos ressaltam a importância da genômica como uma ferramenta promissora para compreender as disparidades étnicas em resposta a medicamentos e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais personalizadas e eficazes. A pesquisa genômica, associada a uma abordagem sensível à diversidade étnica, pode contribuir para a redução das disparidades de saúde e proporcionar tratamentos mais efetivos e seguros para todas as populações.

Antropólogos e geneticistas humanos concordam que, do ponto de vista biológico, as raças humanas não existem. No entanto, as raças são construções sociais que variam ao longo do tempo e contextos sociais, sustentadas por uma ideologia racial. Características físicas como pigmentação da pele, cor e textura do

cabelo e formato do nariz e lábios são frequentemente usadas para categorização racial, embora tenham surgido como adaptações a fatores geográficos, como radiação solar (PARRA *et al.*, 2003).

No Brasil, apesar da mistura genética e do mito de "democracia racial", há um preconceito social generalizado relacionado à aparência física. A palavra "cor" é preferida à "raça", capturando aspectos contínuos dos fenótipos. Ao contrário dos EUA, não há regra de descendência racial no Brasil, e irmãos de cores diferentes podem pertencer a categorias raciais distintas (PARRA *et al.*, 2003).

Segundo Pena (2008), o paradigma para o novo milênio, denominado genômico-individual, direciona sua ênfase para os indivíduos em vez de às populações. Este modelo, o único biologicamente coerente, fragmenta a espécie humana em mais de sete bilhões de indivíduos, reconhecendo diferentes graus de parentesco em suas linhagens genealógicas. Fundamentado nos avanços da genética moderna, o modelo genômico/individual não estabelece limites à autodefinição de identidades pessoais, permitindo que cada indivíduo celebre sua singularidade e tenha liberdade para adotar as identidades que escolher, sem ser rotulado por pertencer a algum grupo racial, étnico ou religioso. E como bem coloca o autor, *geneticamente, constituímos todos uma única e enorme família* (PENA, 2008)

2.6.1 Categorias étnico-raciais nos Censos Demográficos do Brasil

A classificação racial é uma questão de grande importância e complexidade no contexto brasileiro. O IBGE atualmente emprega uma classificação baseada na característica "cor da pele", que inclui as categorias branca, preta, amarela, parda e indígena, esta última introduzida apenas no Censo Demográfico de 1991 (Quadro 1). Essa classificação teve sua origem no primeiro Recenseamento do Brasil, realizado em 1872, quando a cor da pele foi a forma predominante de classificar as pessoas por raça, sendo preta, parda e branca as cores mais comuns. Além dessas categorias, a classificação original incluía ainda a categoria "cabocla", utilizada para identificar os indígenas (IBGE, 2013).

Quadro 1. Categorias étnico-raciais nos Censos Demográficos do Brasil de 1872 a 2010

1872	1890	1940	1950	1960	1980	1991	2000	2010
População livre								
(defina sua cor)								
Branca	Branca	Branca	Branca	Branca	Branca	Branca	Branca	Branca
Preta	Preta	Preta	Preta	Preta	Preta	Preta	Preta	Preta
Parda	Mestiça		Parda	Parda	Parda	Parda	Parda	Parda
Cabocla	Cabocla							
		Amarela	Amarela	Amarela	Amarela	Amarela	Amarela	Amarela
		(outras					Indígena	Indígena
		respostas						Indígena
		codificadas						(se
		como de						indígena:
		cor parda)						etnia e
								língua
								falada)
População escrava								

Fonte: IBGE, 2010.

As categorias preta e parda, inicialmente empregadas no censo, eram as únicas aplicáveis à parcela escrava da população, embora também pudessem englobar pessoas livres, nascidas ou alforriadas. Essa associação entre raça e escravidão contribuiu para a perpetuação de uma visão racial estigmatizada na sociedade brasileira (IBGE, 2013).

A incorporação do quesito raça/cor da pele nos sistemas de informação em saúde do Brasil teve início somente a partir de 1990, porém, algumas instâncias nacionais ainda não aderem plenamente às diretrizes que recomendam a obrigatoriedade da presença e registro do quesito raça/cor nos instrumentos do Sistema Único de Saúde (SUS) (ARAÚJO *et al.*, 2020).

A partir de 1991, o IBGE definiu as categorias de cor da pele como branca, preta, parda, amarela e indígena. No entanto, apenas em 2010, informações adicionais sobre etnias e línguas faladas foram incluídas para a subclassificação da população indígena (IBGE, 2013).

A Portaria Nº 344, de 1º de fevereiro de 2017, estabelece a obrigatoriedade da coleta do quesito cor e o preenchimento do campo denominado raça/cor pelos profissionais atuantes nos serviços de saúde. Essa medida visa respeitar o critério de autodeclaração do usuário de saúde, seguindo os padrões utilizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), que incluem as categorias de cor branca, preta, amarela, parda ou indígena nos formulários dos sistemas de informações da saúde (BRASIL, MS, 2017).

A identificação racial é uma questão complexa e de grande relevância no contexto social e demográfico. Existem três principais métodos de classificação racial, que podem ser aplicados com variações, cada um apresentando abordagens distintas para a categorização de grupos étnicos e raciais. O primeiro método é conhecido como "autodeclaração", no qual o próprio indivíduo classificado tem o poder de escolher a categoria racial a que pertence. O segundo método é denominado "heteroatribuição", no qual outra pessoa, geralmente um entrevistador ou pesquisador, define o grupo racial do indivíduo. O terceiro método envolve a identificação de grandes grupos populacionais dos quais provieram os ancestrais por meio de análises genéticas (IBGE, 2013).

No Brasil, o IBGE realiza pesquisas sobre a cor da pele ou raça da população com base no método de autodeclaração. Essa abordagem é empregada na "Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios - PNAD Contínua", que é uma importante fonte de dados demográficos e sociais no país. Por meio dessa pesquisa, os indivíduos têm a oportunidade de autodeclarar sua cor da pele ou raça, possibilitando a classificação de acordo com suas percepções e identificações pessoais (IBGE, 2021).

A PNAD Contínua tem como objetivo monitorar a evolução das condições de vida da população brasileira e coletar informações essenciais para o desenvolvimento de políticas públicas. A coleta de dados sobre cor da pele ou raça é fundamental para a compreensão da diversidade de cor/raça/etnia da população brasileira e para a identificação de desigualdades sociais e de saúde que possam estar associadas a essas variáveis (IBGE, 2021).

A PNAD, realizada anualmente pelo IBGE, é tão relevante quanto o Censo, exceto nos anos censitários (OSÓRIO, 2003). Iniciada no final da década de 1960 e aprimorada ao longo da década de 1970, a PNAD fornece informações detalhadas

sobre características demográficas, educacionais, do trabalho e rendimentos dos moradores dos domicílios amostrados. As informações da PNAD são representativas para as Unidades da Federação e para as Regiões Metropolitanas, abrangendo todo o território nacional, exceto a zona rural da Região Norte. Além dos quesitos básicos, as PNAD frequentemente incluem módulos suplementares temáticos sobre questões específicas, como saúde e mobilidade social. A cor da pele dos entrevistados começou a ser captada na PNAD de 1976, inicialmente como "cor" e posteriormente como "cor ou raça". A partir de 1987, a cor passou a ser coletada como parte do corpo básico da pesquisa. Desde 1992, o sistema classificatório da PNAD inclui a categoria "indígena". A taxa de não resposta ao quesito de "cor ou raça" é baixa em todas as PNAD, geralmente inferior a 0,5% da população (OSÓRIO, 2003).

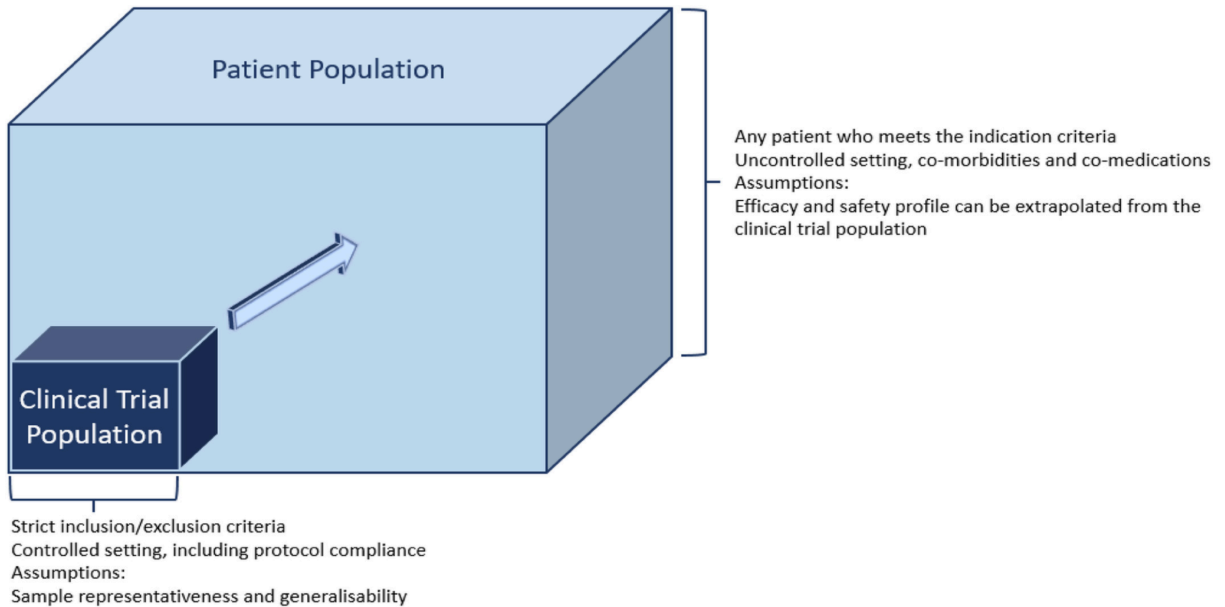
2.7 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO CLÍNICO

Atualmente, a aprovação de um medicamento depende de evidências obtidas a partir de uma amostra da população geral de pacientes-alvo (Figura 2) (GROSS *et al.*, 2022). As características clínicas e demográficas definem a população-alvo, que engloba um conjunto maior de pessoas ao redor do mundo para as quais os resultados do medicamento poderão ser generalizados (HULLEY *et al.*, 2015). Após a aprovação do medicamento, as atividades de gerenciamento de risco e farmacovigilância concentram-se na caracterização adicional do perfil de segurança em toda a população. Além disso, presume-se que os resultados possam ser generalizados e que, conseqüentemente, fornecerão informações abrangentes sobre um grupo maior do que a amostra originalmente estudada (GROSS *et al.*, 2022).

Na figura 2, o cubo menor representa uma fração da população geral de participantes inscritos em estudos clínicos. Apesar dos rigorosos critérios de inclusão e exclusão, essa amostra é considerada representativa da população mais ampla de pacientes, para os quais o medicamento pode ser indicado após a autorização para introdução no mercado. Devido ao tamanho limitado da amostra da população do estudo clínico, os dados de segurança são coletados durante a fase

pós-comercialização para garantir que o perfil risco-benefício do medicamento permaneça preciso (GROSS *et al.*, 2022).

Figura 2. População e amostra de estudo clínico.



Fonte: GROSS *et al.* (2022).

Estratificar os participantes de acordo com uma característica, como grupo racial, permite aos investigadores recrutar um número de participantes com uma característica que pode influenciar o efeito terapêutico ou a capacidade de generalização. Entretanto, como a maioria dos estudos clínicos não tem poder estatístico suficiente para testar para a heterogeneidade dos efeitos da intervenção entre os subgrupos, essa estratégia pode ter valor prático limitado (HULLEY *et al.*, 2015).

A farmacologia clínica caracteriza os fatores que influenciam a variação na PK, PD, eficácia e segurança de um fármaco. Esse conhecimento é essencial para determinar regimes de dosagem adaptados às características relevantes do paciente. Nessa perspectiva, a investigação dos fatores intrínsecos, como idade, sexo, cor/raça/etnia e comorbidades (disfunção renal e hepática), e dos fatores extrínsecos, como alimentos e interações medicamentosas, torna-se fundamental (GROSS *et al.*, 2022).

Entretanto, alguns fatores adicionais só podem ser observados em estudos de fase posterior ou após o uso mais amplo de um medicamento em populações de pacientes, na fase pós-comercialização. Entre esses fatores, destacam-se os aspectos socioeconômicos, incluindo nível de escolaridade e renda. Esses fatores frequentemente se relacionam com a prevalência e a gravidade das doenças e podem estar associados às respostas a medicamentos. Infelizmente, indivíduos com menor instrução ou renda mais baixa geralmente não são adequadamente representados em estudos clínicos. Essa sub-representação cria um desafio importante para a obtenção de uma visão abrangente das respostas a medicamentos em toda a população (GROSS *et al.*, 2022).

Além disso, é essencial considerar que esses fatores socioeconômicos podem se sobrepor a outros fatores já investigados, como cor/raça/etnia, contribuindo para a variação na resposta ao interpretar resultados de estudos clínicos. Essa complexidade requer uma abordagem cuidadosa na análise dos dados e na avaliação dos impactos desses fatores na eficácia e segurança dos medicamentos (GROSS *et al.*, 2022).

2.7.1 Dados demográficos dos estudos clínicos

Os dados demográficos, clínicos e outras informações dos participantes dos estudos clínicos devem ser apresentados na primeira tabela (Tabela 1) dos resultados em um artigo científico. A “Tabela 1” é uma ferramenta importante na bioestatística e deve incluir informações dos participantes, como idade, sexo, cor/raça/etnia, comorbidades e outras características relevantes (LANG; ALTMAN, 2015).

A “Tabela 1” também é usada para descrever a distribuição das variáveis dos participantes do estudo, como média, mediana, desvio padrão, frequências e percentuais. Estas informações são importantes para avaliar a homogeneidade da amostra e garantir que os grupos de tratamento e controle sejam comparáveis em termos de características demográficas e clínicas. Da mesma forma, pode ser usada para descrever os resultados primários e secundários do estudo, como taxa de resposta, tempo até a recorrência da doença ou eventos adversos. Estas informações são importantes para avaliar a eficácia e a segurança do tratamento em comparação com o controle (LANG; ALTMAN, 2015).

Nos Estados Unidos, foi estabelecida uma parceria entre a FDA e o *Observational Medical Outcomes Partnership* (OMOP) que visa a melhorar a avaliação da segurança de medicamentos e os resultados médicos observacionais. A “Tabela 1” é um componente importante do projeto OMOP, que se concentra em análises de dados de saúde do mundo real para identificar padrões de segurança e eficácia de medicamentos após a sua aprovação no mercado. Através dessa parceria, a FDA pode acessar e utilizar dados valiosos gerados pelo OMOP para complementar os estudos clínicos tradicionais e fortalecer a sua capacidade de monitorar e avaliar os benefícios e riscos dos medicamentos ao longo do tempo, possibilitando uma abordagem mais abrangente e baseada em evidências na regulação de produtos farmacêuticos (OMOP, 2023).

Em relação à apresentação das informações raciais na “Tabela 1” dos estudos clínicos, o OMOP estabeleceu diretrizes para haver padronização e transparência na apresentação de dados demográficos. De acordo com as diretrizes do OMOP, a “Tabela 1” deve incluir informações sobre a distribuição racial e étnica dos participantes do estudo, usando categorias que reflitam a diversidade da população dos Estados Unidos, conforme definido pelo *Office of Management and Budget* (OMB). Além disso, é recomendado que a “Tabela 1” apresente dados estratificados por raça e etnia, permitindo uma análise mais detalhada dos resultados para diferentes grupos raciais e étnicos (OMOP, 2023).

É comum que, na publicação dos estudos clínicos, não incluam um número suficiente de participantes de grupos raciais e étnicos desproporcionalmente afetados pelas doenças que estão sendo estudadas, para apoiar quaisquer conclusões sobre seu tratamento. Mas, desde 1º de janeiro de 2022, o *New England Journal of Medicine* (NEJM) passou a exigir que os autores dos estudos de pesquisa preparem uma tabela suplementar que forneça informações básicas sobre a doença, problema ou condição e a representatividade do grupo de estudo, a ser publicada com o artigo no momento da publicação online (EDITORS; RUBIN, 2021).

2.8 PROMOÇÃO DA DIVERSIDADE NOS ESTUDOS CLÍNICOS

Nas últimas décadas, a FDA vem promovendo práticas que apoiam os estudos clínicos a ampliar os critérios de elegibilidade. A exigência da FDA de um plano de diversidade para estudos clínicos foi estabelecida por meio da lei federal

dos Estados Unidos, a Lei de Modernização da Segurança dos Alimentos e Drogas de 2012. Essa lei inclui uma seção que exigia que a FDA elaborasse um relatório sobre a participação de populações sub-representadas em estudos clínicos e identificasse as barreiras à inclusão dessas populações (CDER, 2018). Em resposta a essa exigência, a FDA publicou o "*Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials*" em 2016, que recomendou o desenvolvimento de planos de diversidade para garantir a inclusão de populações sub-representadas em estudos clínicos (FDA, 2016).

Em 18 de janeiro de 2017, o Instituto Nacional de Saúde (NIH, do inglês *National Institute of Health*), agência governamental do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, passou a exigir que patrocinadores e pesquisadores relatem a raça/etnia (se coletada) dos participantes de estudos clínicos financiados pela NIH juntamente com as informações de resultados enviadas para o *ClinicalTrials.gov* (FAIN *et al.*, 2021). O *ClinicalTrials.gov* é um banco de dados internacional online que contém informações sobre estudos de pesquisa clínica e seus resultados. Seu propósito é disponibilizar essas informações ao público, pesquisadores e profissionais de saúde (CLINICAL TRIALS.GOV, 2023)

A ausência de populações clinicamente representativas em estudos clínicos levou a FDA a publicar, em novembro de 2020, uma orientação intitulada *Enhancing the Diversity of Trial Populations – Eligibility Criteria, Enrolment Practices, and Trial Designs Guidance for Industry*. Este guia aborda a importância de considerar uma ampla gama de características demográficas e não demográficas ao recrutar participantes para ensaios clínicos. Ao incluir diversos grupos populacionais, como diferentes sexos, raças, idades e condições de saúde, os ensaios podem refletir de forma mais precisa a diversidade da população que eventualmente usará o medicamento, caso seja aprovado (FDA, 2020).

Em dezembro de 2020, o presidente dos Estados Unidos, Joe Biden, sancionou a Lei de Autorização de Defesa Nacional para o ano fiscal de 2021, que exige um plano de diversidade para estudos clínicos "*late-stage*" (do inglês, fase tardia). Conforme estabelecido pela seção desta lei, os patrocinadores de estudos clínicos de fases 2b ou III (consideradas fases tardias) devem incluir, em seus planos de diversidade, estratégias para garantir a participação de grupos sub-representados, incluindo raça, etnia, idade, sexo e status socioeconômico, entre

outras informações relevantes para a promoção da diversidade em estudos clínicos *late-stage* (NDAA, 2020).

No que diz respeito ao Brasil, não foram encontradas informações disponíveis acerca de ações que promovam a diversidade nas pesquisas realizadas em território nacional.

2.9 ESTUDOS CLÍNICOS DA COVID-19 NO BRASIL

Em 31 de dezembro de 2019, a OMS recebeu notificações sobre casos de pneumonia incomuns em Wuhan, na província de Hubei, República Popular da China. A investigação revelou que os casos estavam associados a um novo tipo de coronavírus até então desconhecido em seres humanos (OPAS, 2020). Em 7 de janeiro de 2020, as autoridades chinesas confirmaram a identificação do vírus, denominado SARS-CoV-2, responsável por causar a doença conhecida como COVID-19 (OPAS, 2020).

A COVID-19 é uma doença infecto-contagiosa causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, cujos principais sintomas incluem febre, cansaço e tosse seca. Outros sintomas menos comuns, porém presentes em alguns pacientes, incluem perda de paladar ou olfato, congestão nasal, conjuntivite, dor de garganta, dor de cabeça, dores musculares ou articulares, diversos tipos de erupção cutânea, náusea ou vômito, diarreia, calafrios ou tontura (OPAS, 2021).

Globalmente, a OMS relatou aproximadamente 768.983.095 casos confirmados de COVID-19, com 11.740.993 mortes (OMS, 2023a). No Brasil, foram relatados 37.717.062 de casos confirmados de COVID-19, com 704.659 mortes (OMS, 2023b). Estes números refletem o impacto significativo da pandemia no mundo e destacam a importância contínua da vigilância e de medidas de controle para conter a disseminação do vírus e proteger a saúde pública.

A pandemia da COVID-19 destacou as disparidades raciais e étnicas existentes em nossa sociedade. Desde as fases iniciais da pandemia, ficou evidente que certos grupos raciais e étnicos eram desproporcionalmente afetados pelo vírus. Essas disparidades eram impulsionadas por vários fatores, incluindo status socioeconômico, acesso à saúde e desigualdades sistêmicas. Dados consistentemente mostraram que comunidades de cor da pele, particularmente populações negras e indígenas, experimentaram taxas mais altas de infecções,

hospitalizações e mortes por COVID-19 em comparação com seus equivalentes brancos (LAURENCIN; MCCLINTON, 2020). Notavelmente, a pandemia da COVID-19 expôs ainda mais estas grandes desigualdades na saúde, uma vez que as populações negras, das ilhas do Pacífico e outras populações vulneráveis foram desproporcionalmente afetadas pelo SARS-CoV-2 (SHARMA; PALANIAPPAN, 2021).

Há evidências substanciais indicando que as comorbidades em pacientes com COVID-19 têm impacto nos desfechos clínicos, sendo que a idade avançada e o sexo masculino estão correlacionados a um maior risco de mortalidade. Entretanto, embora os grupos raciais e étnicos apresentem taxas desproporcionalmente mais altas de infecção, hospitalização e mortalidade por COVID-19, os efeitos diretos de fatores genéticos ou biológicos do hospedeiro permanecem pouco esclarecidos (SHARMA; PALANIAPPAN, 2021).

Os resultados apresentados na Tabela 1 são provenientes da pesquisa PNAD-Covid-19 e incluem as frequências absolutas (n), as frequências relativas (%) e o Coeficiente de Variação (CV) considerando a raça/cor dos participantes. Os dados revelam uma maior incidência da Covid-19 na população negra e uma maior dependência do SUS para cuidados médicos. Nota-se que entre as pessoas negras houve uma proporção significativamente maior de casos sintomáticos da Covid-19 e uma maior procura por atendimento em unidades de saúde ou hospitais públicos com Unidades de Terapia Intensiva. Em contraste, a população branca demonstrou predominância no acesso a planos de assistência médica supletiva (ARAÚJO *et al.*, 2020). Esses achados reforçam a importância de abordar as desigualdades raciais no contexto da pandemia e destacam a necessidade de ações e políticas que visem a reduzir tais disparidades no acesso à saúde e aos serviços médicos.

Tabela 1. Resultados parciais da pesquisa IBGE, PNAD - Covid-19, segundo raça/cor

Variáveis analisadas	Raça/Cor			
	Total	Branca	Preta ou parda	
Número de pessoas que apresentaram algum sintoma por mil pessoas (CV ⁺ %)	24.012 (1,0)	9.675 (1,4)	13.981 (1,2)	
Distribuição das pessoas que apresentaram algum sintoma (%)	100,0	40,3	58,2	
Percentual de pessoas que apresentaram algum dos sintomas no total da população (%) (CV ⁺ %)	11,4 (1,0)	10,4 (1,4)	12,1 (1,2)	
Pessoas que procuraram atendimento de saúde em hospital por mil pessoas (CV ⁺ %)	1.118 (3,6)	416 (5,7)	686 (4,3)	
Distribuição das pessoas que procuraram atendimento de saúde em hospital (%)	100,0	37,2	61,4	
Pessoas que foram internadas em hospital e ficaram sedadas, intubadas e com respiração artificial por mil pessoas (CV ⁺ %)	31 (19,7)	14 (29,7)	17 (22,8)	
Distribuição das pessoas que foram internadas em hospital e ficaram sedadas, intubadas e com respiração artificial (%)	100,0	45,1	54,9	
Plano de Saúde Médico - População residente por mil pessoas (CV ⁺ %)	Total	210.869 (0,0)	92.967 (0,5)	115.475 (0,4)
	Sim	61.541 (0,9)	36.504 (1,3)	24.227 (0,1)
	Não	148.761 (0,4)	56.196 (0,6)	90.977 (0,5)
Plano de Saúde Médico - Distribuição da população residente (%)	Total	100	100,0	100,0
	Sim	29,3	39,4	21,0
	Não	70,7	60,6	79,0

Fonte: ARAÚJO *et al.* (2020).

É extremamente importante a inclusão da raça e etnia nas avaliações de risco relacionadas à Covid-19, devido ao impacto desproporcional que a pandemia tem tido sobre grupos étnicos. A inclusão apropriada da raça e etnia em avaliações de risco pode proporcionar informações valiosas para a formulação de políticas e intervenções eficazes, visando a mitigar os impactos desproporcionais da pandemia sobre comunidades étnicas. Por meio de abordagens legais e éticas, é possível promover uma compreensão mais completa dos determinantes sociais e de saúde envolvidos, buscando a equidade no enfrentamento da Covid-19 (JOST, 2022).

O editorial publicado no NEJM destaca que certos grupos étnicos nos Estados Unidos apresentam taxas mais altas de certas doenças, como hipertensão, doença renal crônica, doença hepática gordurosa não-alcoólica, síndrome metabólica, infecção por hepatite B e cirrose subsequente. No entanto, esses mesmos grupos são sub-representados em estudos clínicos e estudos de coorte. Isso pode resultar em tratamentos menos eficazes ou personalizados para esses grupos, uma vez que as pesquisas clínicas não levam em conta suas diferenças genéticas e ambientais. É necessário um esforço consciente para garantir que os estudos incluam uma amostra diversificada de participantes para garantir que os resultados sejam aplicáveis a toda a população (EDITORS; RUBIN, 2021).

3 JUSTIFICATIVA

A representatividade dos grupos sub-representados em estudos clínicos randomizados é fundamental para a aplicabilidade e generalização dos resultados em diversos grupos populacionais, abrangendo variados aspectos sociodemográficos. A histórica exclusão de participantes de diversas etnias, mulheres, idosos e outros grupos sub-representados tem gerado lacunas significativas no entendimento da eficácia e segurança de intervenções médicas, resultando em disparidades na prestação de cuidados de saúde e prejudicando a equidade no acesso aos benefícios da pesquisa clínica.

Relatórios recentes indicam a persistência de um desequilíbrio substancial na inscrição de participantes por raça e etnia em ensaios clínicos. Um estudo que abrangeu 688 ensaios clínicos publicados em revistas como *JAMA*, *The Lancet* e *New England Journal of Medicine*, entre 2015 e 2019, revelou que aproximadamente metade desses estudos relatou dados sobre raça, com a maioria dos participantes sendo brancos (variando de 84% em 2015 a 77% em 2019), enquanto outros grupos raciais e étnicos estavam significativamente sub-representados. A participação de grupos raciais e étnicos em ensaios clínicos demonstrou variar de acordo com a terapia e a área terapêutica (MOHAN; FREEDMAN, 2023).

A falta de diversidade étnico-racial em estudos clínicos (variabilidade populacional ou amostral) dificulta a compreensão de como os tratamentos impactam diferentes populações, gerando uma carência de informações sobre a resposta aos tratamentos em grupos específicos.

Em 2012, a FDA passou a exigir planos de diversidade para estudos clínicos nos Estados Unidos, com orientações subsequentes destacando a importância de refletir sobre a diversidade da população afetada pelos produtos em desenvolvimento (CDER, 2018). A recente Lei de Autorização de Defesa Nacional, sancionada em dezembro de 2020 nos EUA, reforça essa ênfase ao exigir planos de diversidade para estudos clínicos "late-stage", evidenciando a crescente importância atribuída à inclusão de grupos sub-representados (NDAA, 2020).

Além das considerações regulatórias, a farmacogenética também destaca a relevância de avaliar a diversidade étnica em estudos clínicos. Variações genéticas entre diferentes grupos étnicos podem influenciar respostas a medicamentos, enfatizando a necessidade de representação adequada para compreender essas

diferenças. Portanto, é imperativo que as iniciativas para promover a diversidade em estudos clínicos no Brasil considerem não apenas questões geográficas, mas também a representação genética para garantir resultados robustos e aplicáveis em toda a população (SUAREZ-KURTZ, 2009). Apesar dos esforços para aumentar a diversidade em estudos clínicos, grupos raciais/étnicos geralmente permanecem sub-representados (AMORRORTU *et al.*, 2018).

Particularmente na epidemiologia, o uso adequado das categorias étnico-raciais é de extrema importância, pois estas são frequentemente utilizadas como medida de variabilidade genética, como variáveis de exposição a agravos de saúde ou ainda como marcadores de posição social (FERREIRA; MARTINEZ, 2019). No Brasil, os grupos raciais e étnicos, em particular os negros, têm sido desproporcionalmente afetados pela COVID-19. Eles discutem possíveis fatores socioeconômicos, acesso limitado aos cuidados de saúde e desigualdades estruturais que contribuem para essas disparidades (ARAÚJO *et al.*, 2020).

Este trabalho aborda a questão da representatividade étnico-racial nos estudos clínicos da Covid-19 no Brasil, investigando se há uma proporção equivalente de participantes nesses estudos de acordo com a distribuição étnica da população geral.

Logo, é importante avaliar se há uma sub-representação dessa população nos estudos clínicos, devido à concentração de pesquisas em regiões que não refletem adequadamente a diversidade étnica e geográfica do país.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a variabilidade étnica/racial dos participantes nos estudos clínicos randomizados para a COVID-19, considerando a população do Brasil.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar a representatividade étnico-racial em estudos clínicos realizados no Brasil em relação às proporções raciais da população brasileira - comparação com a demografia nacional do país.

Comparar a representatividade étnico-racial em estudos clínicos realizados no Brasil em relação às proporções raciais da população brasileira – comparação com a demografia regional do país.

Pesquisar aspectos regulatórios e de Boas Práticas Clínicas publicados pelas principais autoridades reguladoras no âmbito da Pesquisa Clínica, sobre o tema central - diversidade populacional.

5 MATERIAL E MÉTODO

Uma pesquisa quantitativa foi realizada para examinar os critérios de seleção de participantes de pesquisa com base em suas características étnico-raciais relacionadas à COVID-19.

A revisão da literatura foi realizada em bases de dados na área da Saúde, incluindo o Pubmed e o Scielo, abrangendo textos em língua portuguesa e inglesa, utilizando os termos DeCS/MeSH: Brazil AND (covid-19 OR SARS-COV-2 OR Tratamento Farmacológico da COVID-19) AND "Phase III Clinical Trial". Foram considerados estudos clínicos randomizados nacionais de fase II/III e artigos publicados entre 2020 e 2022 realizados com a população brasileira em relação à COVID-19.

O software Mendeley foi empregado como uma ferramenta para auxiliar na seleção e extração de dados dos artigos. A extração das informações demográficas, especificamente a prevalência de raças e etnias dos participantes, foi realizada a partir das tabelas descritivas dos estudos clínicos randomizados. As variáveis demográficas da população brasileira foram coletadas com base nas informações fornecidas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2021).

Os dados descritivos das populações de estudo foram apresentados em números e frequências. A comparação das frequências entre os estudos foi conduzida por meio do teste Qui-quadrado, considerando um nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$). As análises foram realizadas utilizando o software estatístico GraphPad Prism versão 9.5.

Adicionalmente, fez-se uma busca por documentos das principais autoridades reguladoras (OMS, FDA e EMA) no campo da Pesquisa Clínica, tanto no Brasil quanto no mundo, sobre o tema da diversidade étnico-racial.

De acordo com a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, este projeto de pesquisa foi dispensado de avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, uma vez que envolve apenas trabalhos já publicados em bases de dados públicas, não requer coleta de dados pessoais e não é interveniente.

6 RESULTADOS

Conforme a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD Contínua) de 2021, do IBGE, foi analisada a distribuição étnica/racial da população brasileira em comparação à distribuição étnica/racial dos estudos mencionados na Tabela 2.

Os estudos clínicos conduzidos por Palacios *et al.* (2020) e Réa-Neto *et al.* (2021), não coletaram os dados pertinentes acerca da distribuição étnico-racial dos participantes envolvidos e, portanto, não entraram na análise.

No estudo de Murai, os dados raciais foram coletados por meio da autodeclaração dos participantes. No entanto, no estudo de Voysey, essa informação não está presente no artigo.

Tabela 2. Estudos encontrados nas plataformas de busca

Referência	Fase do estudo	Motivo	N da amostra	Região de coleta
Palacios <i>et al.</i> , 2020	não disponível	sem dados sobre distribuição étnica/racial	12.688	Sudeste, Sul e Centro-Oeste
Réa-Neto <i>et al.</i> , 2021	III	sem dados sobre distribuição étnica/racial	142	Sul
Voysey <i>et al.</i> , 2021	III	-	3.959 (10.300 total estimado)	Sul, Sudeste e Nordeste
Murai <i>et al.</i> , 2021	não disponível	-	236 (240 total estimado)	Sudeste

6.1 COMPARAÇÃO COM POPULAÇÃO NACIONAL

No Brasil, o IBGE pesquisa a cor ou a raça da população brasileira com base na autodeclaração. De acordo com dados da PNAD Contínua de 2021, 43,0% dos brasileiros se declararam como brancos, 47,0% como pardos e 9,1% como pretos.

Os resultados da Tabela 3, obtidos a partir do estudo de Murai *et al.*, 2021, revelam que, dentre os participantes incluídos (N = 236 participantes), 55,1% foram classificados como brancos, enquanto 30,9% foram identificados como pardos e 14% como pretos. Ao comparar esses resultados com a distribuição étnica/racial da população brasileira em geral, observa-se uma diferença significativa. A proporção de participantes brancos no estudo é substancialmente maior do que a proporção na população em geral (55,1% versus 43%). De forma semelhante, a proporção de participantes pretos também é mais alta do que a encontrada na população em geral (14% versus 9,1%). Por outro lado, a proporção de participantes pardos é menor no estudo em relação à distribuição étnica/racial da população geral (30,9% versus 47%).

Tabela 3. Comparação da distribuição étnica/racial dos estudos incluídos com a população brasileira conforme IBGE (2021)

Distribuição étnica/racial	Murai <i>et al.</i> , 2021*#		Voysey <i>et al.</i> , 2021**#		Brasil, 2021
	n	%	n	%	%
Branco	130	55,1	2723	68,8	43,0
Pardo	73	30,9	796	20,1	47,0
Preto	33	14,0	440	11,1	9,1

*p=0,0541 comparado a população brasileira. **p=0,0002 comparado a população brasileira. #p=0,0010 comparação entre os estudos incluídos.

Os resultados da Tabela 3, extraídos do estudo realizado por Voysey *et al.* (2021), revelam que, dentre os participantes avaliados (N= 3959 participantes), 68,8% foram classificados como brancos, enquanto 20,1% foram identificados como pardos e 11,1% como pretos. Novamente, observa-se uma diferença significativa em relação à distribuição étnico-racial na população em geral. A proporção de participantes brancos no estudo é consideravelmente maior do que a proporção correspondente na população em geral (68,8% versus 43%). De maneira

semelhante, a proporção de participantes pretos também é mais alta do que a encontrada na população em geral (11,1% versus 9,1%). Por outro lado, a proporção de participantes pardos é menor no estudo em comparação com a distribuição étnico-racial da população em geral (20,1% versus 47%).

O estudo de Voysey *et al.* (2021) ($p=0,0002$) demonstrou uma distribuição estatisticamente distinta da população brasileira. Por outro lado, Murai *et al.* (2021) encontrou uma distribuição semelhante ($p=0,0541$). Além disso, ao comparar os dois estudos, observou-se uma diferença significativa em suas distribuições ($p=0,0010$).

6.2 COMPARAÇÃO COM A DISTRIBUIÇÃO REGIONAL DO BRASIL

Com base nos dados expostos na Tabela 4 do estudo de Murai *et al.* (2021), os resultados das características dos participantes foram comparáveis exclusivamente à população da região sudeste do país, enquanto apresentaram diferenças significativas em relação às outras quatro regiões do Brasil. O fato de os 236 participantes terem sido recrutados em dois centros de pesquisa localizados na região sudeste do país, especificamente na cidade de São Paulo, é o que se destaca.

Tabela 4. Comparação da distribuição étnica/racial do estudo de Murai *et al.*, 2021 com a população regional brasileira conforme IBGE (2021)

Distribuição étnica/racial	Murai <i>et al.</i> , 2021 (%)	Sul (%)	Sudeste (%)	Nordeste (%)	Norte (%)	Centro-Oeste (%)
Branco	55,1	75,1	50,7	24,7	17,7	34,7
Pardo	30,9	19,9	38,7	63,1	73,4	55,8
Preto	14,0	4,4	9,6	11,4	7,5	8,7
p		0,004	0,420	<0,001	<0,001	0,002

No estudo de Voysey *et al.* (2021), foi estimado inicialmente um tamanho amostral total de aproximadamente 3959 pacientes, distribuídos em seis centros no Brasil localizados nas regiões sul, sudeste e nordeste do país. De acordo com os dados apresentados na Tabela 5, os resultados das características dos participantes mostraram semelhança apenas com a população da região sul, apresentando diferenças estatisticamente significantes em relação às outras quatro regiões do Brasil assim como à população nacional.

Tabela 5. Comparação da distribuição étnica/racial do estudo de Voysey *et al.*, 2021 com a população regional brasileira conforme IBGE (2021)

Distribuição étnica/racial	Voysey <i>et al.</i>, 2021 (%)	Sul (%)	Sudeste (%)	Nordeste (%)	Norte (%)	Centro-Oeste (%)
Branco	68,8	75,1	50,7	24,7	17,7	34,7
Pardo	20,1	19,9	38,7	63,1	73,4	55,8
Preto	11,1	4,4	9,6	11,4	7,5	8,7
p		0,172	0,011	<0,001	<0,001	<0,001

7 DISCUSSÃO

Com base na pesquisa realizada na plataforma de busca, foram identificados quatro estudos clínicos relevantes (apresentados na Tabela 2): Palacios *et al.* (2020), Murai *et al.* (2021), Voysey *et al.* (2021) e Réa-Neto *et al.* (2021). No entanto, constatou-se que os estudos Palacios *et al.* (2020) e Réa-Neto *et al.* (2021) não apresentavam informações sobre a distribuição étnico-racial dos participantes. Além disso, outras plataformas de busca, como medRxiv e bioRxiv, foram consultadas, mas não foram encontrados resultados significativos relacionados ao tema.

Ao realizar a análise dos dados em maio de 2023, constatou-se que as informações da PNAD Contínua, referentes a 2022, ainda não estavam disponíveis no website do IBGE. Portanto, foram utilizados os dados da pesquisa do ano de 2021 para a análise.

Com base na análise das características basais apresentadas na “Tabela 1” do artigo do Murai *et al.* (2021), verificou-se que esse estudo demonstrou uma distribuição étnico-racial dos participantes brancos e pardos semelhante à formação da população brasileira em nível nacional. No entanto, observou-se que a distribuição étnico-racial dos participantes pretos foi maior no estudo em comparação com a distribuição da população brasileira (IBGE, 2021).

De acordo com as pesquisas dos dados do estudo Voysey *et al.* (2021), foi observada uma diferença na distribuição étnico-racial dos participantes em comparação com a distribuição da população brasileira em nível nacional. Verificou-se que a distribuição étnico-racial dos participantes brancos e pardos foi significativamente diferente da distribuição étnico-racial da população brasileira representada pelo índice nacional (IBGE, 2021). Nos estudos Murai *et al.* (2021) e Voysey *et al.* (2021) também foi observada uma maior representação étnico-racial dos participantes pretos em comparação com a população como um todo.

Analisando em um nível geral os dois estudos disponíveis para análise, é notável a predominância de participantes brancos.

Observou-se que o estudo Murai *et al.* (2021) demonstrou uma distribuição étnico-racial dos participantes (brancos e pardos) semelhante à distribuição da população da região sudeste do Brasil, conforme apresentado na Tabela 4. Vale ressaltar que a coleta de participantes foi restrita à região sudeste, especificamente na cidade de São Paulo. No entanto, seria desejável que o estudo tivesse

contemplado uma participação mais equitativa das diferentes etnias e raças tanto em termos proporcionais quanto na seleção de centros participantes, abrangendo outras regiões do país. Dessa forma, a generalização dos resultados para a população brasileira como um todo poderia ser mais representativa e abrangente.

Com base na análise dos dados do estudo Voysey *et al.* (2021), verificou-se que a distribuição étnico-racial dos participantes difere da distribuição observada na população brasileira em nível nacional. O recrutamento de participantes para esse estudo foi realizado nas regiões sul, sudeste e nordeste do país. Foi observada uma diferença significativa na distribuição étnico-racial dos participantes brancos e pardos em comparação com a distribuição da população brasileira, conforme indicada pelo índice nacional. Esses resultados sugerem que a amostra de participantes no estudo não reflete adequadamente a diversidade étnica racial da população brasileira em sua totalidade. Essa discrepância pode ter implicações na generalização dos resultados para a população em geral e ressalta a importância de considerar a representatividade étnico-racial ao conduzir estudos clínicos no Brasil.

De acordo com o Relatório de Atividades 2018, publicado pela Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC), aproximadamente 80% dos estudos autorizados pela ANVISA concentram-se nas regiões Sudeste e Sul, compreendendo em 56% e 31% dos centros de pesquisa clínica respectivamente (ANVISA, 2019). Essa constatação é congruente com os resultados obtidos nos dois estudos analisados, os quais indicam que os centros de pesquisa responsáveis pela condução dos ensaios clínicos estão predominantemente situados em grandes capitais das regiões sul e sudeste.

Os estudos multicêntricos internacionais foram excluídos, pois sua natureza impede a distinção da proporção de participantes por país, impossibilitando a comparação direta com a população brasileira. Essa circunstância ocorre devido à falta de distinção das raças e etnias por país nos estudos clínicos multicêntricos internacionais nos quais os centros brasileiros participam. Agrega-se que frequentemente a população brasileira é classificada como "hispana", porém esse termo quer dizer ser descendente de países que falam a língua espanhola, quando, na realidade, pertence ao grupo de latino-americanos por ser um país com língua derivada do Latim.

Em relação ao estudo clínico conduzido por Palacios *et al.* (2020), durante a análise dos dados, verificou-se que não havia disponível uma publicação com os

resultados do estudo. Em maio de 2023, a equipe clínica da Fundação Butantan, responsável pela coordenação do estudo clínico mencionado anteriormente, foi contatada para esclarecer sobre a coleta de dados étnico-raciais dos participantes. Confirmou-se que, de fato, os dados étnico-raciais não foram coletados para esse estudo. Essa falta de dados étnico-raciais limita a capacidade de analisar e comparar os resultados do estudo com relação à variabilidade racial da população brasileira. Um estudo clínico com um tamanho amostral previsto de aproximadamente 12.000 participantes, distribuídos em 16 centros no Brasil, como o Palacios *et al.* (2020), teria contribuído significativamente para os resultados e análises deste projeto de mestrado, fornecendo informações valiosas sobre a diversidade racial da população envolvida na pesquisa da COVID-19.

O estudo Réa-Neto *et al.* (2021) realizado em Curitiba, Paraná, não apresentou informações sobre a distribuição étnica racial em seu artigo científico durante a análise dos dados. Trata-se de um estudo clínico sobre a COVID-19 com uma amostra total estimada de 142 participantes, distribuídos em seis hospitais da região. A equipe responsável pelas análises de estatística desse estudo, localizada no Centro de Estudos e Pesquisa em Emergências Médicas e Terapia Intensiva, foi contatada para esclarecer se os dados sobre a etnia dos pacientes foram coletados, porém não houve retorno até o momento.

No estudo de Murai *et al.* (2021), foram incluídos inicialmente 237 participantes, mas um deles foi excluído da análise por ser asiático, devido à falta desses dados do IBGE disponíveis para esta análise. Portanto, a análise da distribuição étnica/racial foi realizada com os 236 participantes restantes, considerando-se as categorias de brancos, pardos e pretos.

No estudo de Voysey *et al.* (2021), foi estimado inicialmente um tamanho amostral total de 10.300 pacientes, distribuídos em seis centros no Brasil. Contudo, durante a análise dos dados, apenas os dados de 4.088 participantes estavam disponíveis. Os participantes foram classificados como brancos, pretos, asiáticos, misturados e outros. Foram excluídos 107 pacientes de origem asiática assim como os pacientes que se autodeclararam como "outros" ($n = 22$), totalizando 3959 participantes incluídos na análise. No entanto, o grupo de participantes classificados como "misturados" foi considerado como pardos. Essa abordagem pode ser considerada um limitante nessa análise, pois pode levar a erros de interpretação em

relação à representação étnico-racial dos participantes pardos, que engloba aqueles que se autodeclararam como pardos na população geral.

Este trabalho avaliou a representatividade étnica e racial dos participantes dos estudos clínicos da COVID-19. No Brasil, é único em sua abordagem específica. A maioria dos estudos conduzidos em grupos sub-representados anteriormente teve como foco avaliar o impacto geral da doença, como mortalidade, incidência de infecção e hospitalização.

Portanto, o trabalho que aborda a representatividade étnico-racial dos participantes dos estudos clínicos da COVID-19 no Brasil é inovador e preenche uma lacuna importante na literatura científica, fornecendo *insights* valiosos sobre a inclusão de grupos étnico-racial diversos nas pesquisas relacionadas à pandemia no contexto brasileiro.

O Brasil é reconhecido pela excelência em estudos clínicos devido à diversidade étnica da população, sua relevância demográfica e econômica, além do tamanho do mercado farmacêutico. Profissionais qualificados e instituições preparadas oferecem um ambiente propício para pesquisas, com custos competitivos. A presença da Anvisa garante a segurança e credibilidade dos estudos realizados. Esses fatores fazem do Brasil um local atrativo e confiável para a condução de estudos clínicos, beneficiando a indústria farmacêutica e a população global (CRF-SP, 2022).

É fundamental enfatizar a importância de promover ativamente a diversidade étnica/racial na composição dos participantes dos estudos clínicos. Para alcançar esse objetivo, é essencial ampliar os critérios de seleção dos centros de pesquisa por todo o país, garantindo uma representação mais abrangente da população em diferentes regiões e evitando a classificação inadequada de grupos étnicos. Dessa forma, será possível obter resultados mais confiáveis e aplicáveis, levando em consideração a diversidade da população e aumentando a eficácia e segurança das intervenções médicas para todos.

8 RELATÓRIO SINTÉTICO DO PRODUTO DA DISSERTAÇÃO

8.1 DESCRIÇÃO DO PRODUTO

Esta ferramenta destina-se aos pesquisadores para avaliar a relação da inclusão de participantes em ensaios clínicos, critérios de diversidade étnico-racial a fim de promover a representatividade populacional nos ensaios clínicos (Apêndice A).

As informações sobre o estudo clínico serão preenchidas em um formulário eletrônico. Dispõe de opções de seleção de idioma (português e inglês), permitindo que o pesquisador acesse a ferramenta online por meio de um site ou até mesmo por dispositivos móveis, como celulares.

O progresso do conhecimento na área da saúde tem sido historicamente impulsionado pelo acúmulo e análise sistemática de dados e informações. Essa abordagem permite uma interpretação contínua e uma reinterpretação ao longo do tempo, gerando constantemente novos insights. Mesmo dados previamente armazenados e subestimados podem eventualmente fornecer uma base para descobertas significativas. Portanto, esta ferramenta oferece uma maneira de os pesquisadores explorarem esses dados, destacando a importância da inclusão da diversidade nos estudos clínicos.

Considerando possíveis iterações futuras para aprimorar este produto, uma sugestão seria a inclusão de um sistema de classificação (scores) destinado a quantificar o nível de diversidade, sugerir ações corretivas e introduzir novas abordagens práticas. Além disso, uma perspectiva adicional envolveria a validação do questionário por meio da colaboração com pesquisadores tanto no Brasil quanto, potencialmente, em outros países.

8.2 REQUISITOS PARA PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO

- Dispositivo com acesso à Internet: é necessário possuir um dispositivo com acesso à internet, como smartphone, tablet, laptop ou computador desktop.
- Navegador web atualizado: o dispositivo deve contar com um navegador web atualizado para acessar o formulário de avaliação. Recomenda-se utilizar

navegadores populares, como Google Chrome, Mozilla Firefox, Safari ou Microsoft Edge.

- Conectividade à internet: o usuário deve ter acesso a uma conexão de internet estável para carregar e enviar o formulário de avaliação. Conexões Wi-Fi ou de dados móveis são adequadas.
 - Endereço do formulário de avaliação: é necessário possuir o endereço específico (URL) do formulário de avaliação para acessá-lo. Este endereço será fornecido pelo responsável pela distribuição do formulário.
 - Endereço de e-mail ativo: é imprescindível possuir um endereço de e-mail ativo para informar durante o preenchimento do formulário e para receber uma cópia do formulário de avaliação preenchido.
 - Tempo estimado de preenchimento: o preenchimento do formulário de avaliação pode levar entre 5 a 10 minutos, considerando que o formulário consiste em 11 questões.
 - Compatibilidade com dispositivos móveis: o formulário foi otimizado para ser preenchido em dispositivos móveis, garantindo uma experiência de usuário adequada em telas menores.
- Facilidade de navegação e usabilidade: o formulário é intuitivo e de fácil navegação, com instruções claras para cada questão e opções de resposta simples de entender.

8.3 APLICABILIDADE DO PRODUTO

O produto sugerido, bem como os instrumentos e ferramentas apresentados durante o desenvolvimento deste projeto, podem ser utilizados pelos pesquisadores no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, assim como nas demais instituições de saúde, a fim de promover a equidade e a representatividade na pesquisa clínica. As indústrias farmacêuticas também podem se beneficiar do produto, seguindo as orientações da FDA, que exige por lei a apresentação de um plano de diversidade para estudos clínicos.

8.4 INSERÇÃO SOCIAL

Uma ferramenta que auxilia na prática da diversidade em estudos clínicos pode ter uma inserção social positiva ao ajudar os pesquisadores a coletar e relatar dados de forma mais precisa e completa. Isso pode levar a tratamentos mais eficazes e seguros para todos os grupos étnicos e raciais. Além disso, a transparência na coleta e o relato de dados podem promover a confiança do público em pesquisas clínicas e no setor de saúde em geral.

8.5 PREVISÃO DE PUBLICAÇÃO

- Produto do mestrado (ferramenta).
- Artigo descritivo do Plano de Diversidade (Diretriz de orientação).

9 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo atingiu seus objetivos geral e específicos, conforme destacamos abaixo.

Considerando os resultados dos objetivos específicos, conclui-se que a amostra de participantes nos estudos clínicos randomizados para a COVID-19 não reflete adequadamente a diversidade étnica racial da população brasileira em sua totalidade.

O estudo comparou a representatividade étnico-racial em estudos clínicos realizados no Brasil em relação às proporções raciais da população brasileira - comparação com a demografia nacional do país. Os resultados revelam uma disparidade significativa entre a composição étnico-racial dos participantes e a demografia brasileira, com prevalência de participantes brancos e sub-representação de pardos e pretos.

O estudo comparou a representatividade étnico-racial em estudos clínicos realizados no Brasil em relação às proporções raciais da população brasileira – comparação com a demografia regional. Os resultados revelam que o recrutamento limitado de pardos e pretos, e a consequência do recrutamento limitado a uma determinada região do país dificulta a generalização dos dados obtidos a partir de um estudo clínico.

Neste contexto, houve a pesquisa dos aspectos regulatórios e de Boas Práticas Clínicas publicados pelas principais autoridades reguladoras no âmbito da Pesquisa Clínica, sobre o tema central - diversidade populacional, em particular a representatividade étnico-racial.

Diante dos resultados encontrados, podemos concluir que:

1. É importante garantir que os estudos clínicos realizados no Brasil colem dados sobre a raça e a etnia dos participantes, a fim de obter uma compreensão mais abrangente das disparidades raciais e étnicas na saúde.
2. É necessário que os estudos clínicos sejam realizados em diferentes regiões do país, de forma a contemplar a diversidade étnica presente em todo o território brasileiro.
3. A representatividade étnico-racial nos estudos clínicos é essencial para que os resultados sejam generalizáveis e aplicáveis a toda a população

brasileira, de forma equitativa, respeitando as características desses indivíduos diferentes.

4. É fundamental assegurar a seleção de centros de pesquisa clínica em diversas regiões do país, pois isso influencia diretamente a participação justa e igualitária de diferentes grupos étnico-raciais.
5. A inclusão de dados étnico-raciais nos estudos clínicos não apenas possibilitará uma melhor compreensão das disparidades raciais e étnicas na saúde, mas também contribuirá para a implementação de intervenções mais direcionadas e efetivas, visando a promover a equidade e a justiça na saúde da população brasileira como um todo.

Diante dos resultados encontrados, podemos sugerir algumas medidas para promover a inclusão étnico-racial nos estudos clínicos:

1. Incentivar as agências reguladoras, instituições de pesquisa e pesquisadores a coletar e a relatar consistentemente dados sobre a raça e etnia dos participantes em estudos clínicos.
2. Aprimorar as práticas de recrutamento, garantindo uma representação equitativa de diferentes grupos étnico-raciais nos estudos.
3. Realizar parcerias entre autoridades regulatórias, patrocinadores, pesquisadores e periódicos são fundamentais para fomentar a diversidade nos ensaios clínicos.
4. Qualificar os centros de pesquisa em regiões remotas, assegurando sua participação nos estudos, considerando a diversidade étnico-racial.
5. Utilizar a randomização estratificada para possibilitar uma análise mais detalhada dos resultados, levando em conta as diferentes respostas aos tratamentos de acordo com critérios étnico-raciais dos participantes.

Essas medidas, entre outras, podem contribuir para promover a diversidade e a representatividade étnico-racial nos ensaios clínicos e possibilitar que os resultados expressem a diversidade da população brasileira.

As lacunas identificadas neste estudo são diversas e abrangentes. Primeiramente, a ausência de informações étnico-raciais em estudos clínicos limita a capacidade de analisar a representatividade racial dos participantes. Além disso, a restrição geográfica desses estudos limita a generalização dos resultados para o

contexto nacional, enquanto as diferenças na classificação étnico-racial entre os estudos podem comprometer a interpretação dos resultados, como observado na inclusão do grupo "misturados" como pardos em Voysey et al. (2021). A falta de publicação dos resultados de alguns estudos, como Palacios et al. (2020), também impede uma análise completa da representatividade étnica dessas pesquisas. A exclusão de estudos multicêntricos internacionais, que poderiam oferecer uma visão mais ampla da diversidade étnico-racial nos ensaios clínicos no Brasil, é outra lacuna significativa. Essas incompletudes evidenciam a necessidade urgente de uma abordagem mais abrangente e rigorosa na coleta e análise de dados étnico-raciais nos estudos clínicos da COVID-19 no Brasil, visando a uma representação mais precisa e inclusiva da diversidade da população, e, por conseguinte, a resultados mais confiáveis e aplicáveis para a saúde pública.

REFERÊNCIAS

- AMORRORTU, R. P. *et al.* Recruitment of racial and ethnic minorities to clinical trials conducted within specialty clinics: an intervention mapping approach. **Trials.**, v. 19, n. 1, p. 115, 2018.
- ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anvisa é reeleita como membro do Comitê Gestor do ICH. Publicado em 03/06/2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-e-reeleita-como-membro-do-comite-gestor-do-ich>. Acesso em: 17 mar. 2024.
- ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Relatório de atividades da COPEC 2018**. Brasília, DF: ANVISA, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/pesquisa-clinica/relatorios-de-atividades/relatorio-de-atividades-da-copec-2018.pdf>. Acesso em: 29 jun. 2023.
- ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n. 9**, de 20 de fevereiro de 2015a. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de estudos clínicos com medicamentos no Brasil. Disponível em: www.abiquifi.org.br/legislacoes/do/do2015/. Acesso em: 21 abr. 2023.
- ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n. 10**, de 20 de fevereiro de 2015b. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de estudos clínicos com dispositivos médicos no Brasil. Disponível em: www.bibliofarma.com/rdc-n-10-de-20-fevereiro-de-2015. Acesso em: 21 abr. 2023.
- ARAÚJO, E. M. *et al.* Morbimortalidade pela Covid-19 segundo raça/cor/etnia: a experiência do Brasil e dos Estados Unidos. **Saúde em Debate**, v. 44, n. spe4, p. 191–205, 2020.
- ATALLAH, A. N. **Medicina baseada em evidências**. Centro Brasileiro de Saúde Baseada em Evidências. São Paulo Medical Journal, v. 136, n. 2, mar./abr. 2018.
- BHATT, A. Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. **Perspectives in Clinical Research**, 1(1), 6-10. 2010.
- BOLIVAR, A. B. O contrato de pesquisa clínica: estratégias para a negociação de um contrato atípico. **Revista dos Tribunais**, v. 958, 2015.
- BRASIL. [Constituição (1988)]. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. Brasília, DF: Presidente da República, 2016.
- BRASIL. CÂMARA DOS DEPUTADOS. **Projeto de Lei nº 7082/2017**. Brasília, DF: 2017. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=2125189>. Acesso em: 23 jul. 2023.
- BRASIL. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília, DF: Presidente da República, 1999.

BRASIL. **Lei nº10.104, de 10 de janeiro de 2002**. Institui o Código Civil. Brasília, DF: Presidente da República, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 344, de 1º de fevereiro de 2017**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2 fev. 2017. Seção 1, p. 36.

BROTHERS, K. B.; BENNETT, R. L.; CHO, M. K. Taking an antiracist posture in scientific publications in human genetics and genomics. **Genet Med.**, v. 23, n. 6, p. 1004-1007, 2021.

CAMPBELL, M. K.; PIAGGIO, G.; ELBOURNE, D. R.; ALTMAN, D. G. CONSORT 2010 statement: extension to cluster randomised trials. **BMJ**, v. 345, e5661, 2012.

CDER. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. **Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations: Eligibility Criteria, Enrollment Practices and Trial Designs Draft Guidance for Industry**. Silver Spring: CDER, 2018.

CNS. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Resolução n. 251**, de 05 de agosto de 1997. Normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Brasília: Diário Oficial da União, 1997. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html. Acesso em: 24 abr. 2023.

CNS. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Resolução nº 466**, de 12 de dezembro de 2012. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 13 jun. 2013. Seção 1, p. 59.

COSTA, S. I. F.; GARRAFA, V.; OSELKA, G. **Iniciação à Bioética**. Brasília: Conselho Federal de Medicina, 1998. 302p.

CRF-SP. CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. Secretaria dos Colaboradores. Comissão Assessora de Pesquisa Clínica. Pesquisa Clínica. **Cartilha Pesquisa Clínica**. 3. ed. São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2022. 82 p.

ECFR. CODE OF FEDERAL REGULATIONS. **Subpart B—Investigational New Drug Application (IND): 21 CFR Part 312 Subpart B**. 2023a. Disponível em: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-312/subpart-B>. Acesso em: 23 jul. 2023.

ECFR. CODE OF FEDERAL REGULATIONS. **Part 314—applications for FDA approval to market a new drug**. 2023b. Disponível em: [https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-314#p-314.50\(d\)\(5\)\(v\)](https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-314#p-314.50(d)(5)(v)). Acesso em: 23 jul. 2023.

EDITORS; RUBIN, E. Striving for Diversity in Research Studies. **N Engl J Med.**, v. 385, n. 15, p. 1429-1430, 2021.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Guideline for good clinical practice E6(R2)**. Londres EMA, 2016. 68p. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf. Acesso em: 10 mar. 2023.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **ICH E5(R1) Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data** - Scientific Guideline. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e5-r1-ethnic-factors-acceptability-foreign-clinical-data-scientific-guideline>. Acesso em: 26 jul. 2023.

FAIN, K. M.; NELSON, J. T.; TSE, T.; WILLIAMS, R. J. Race and ethnicity reporting for clinical trials in ClinicalTrials.gov and publications. **Contemp Clin Trials.**, v. 101, p. 106237, 2021.

FDA. U S FOOD & DRUG ADMINISTRATION. **Clinical Trials and Human Subject Protection**. 2 maio 2023. Disponível em: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/clinical-trials-and-human-subject-protection>. Acesso em: 23 jul. 2023.

FDA. U S FOOD & DRUG ADMINISTRATION. **Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials**. 2016. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/collection-race-and-ethnicity-data-clinical-trials>. Acesso em: 03 maio 2023.

FDA. U S FOOD & DRUG ADMINISTRATION. **Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations — Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs Guidance for Industry**. 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/127712/download>. Acesso em: 8 maio 2023.

FDA. U S FOOD & DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for Industry: Clinical Trials — General Considerations for Planning and Conducting Clinical Trials**. Washington, DC: FDA, 2017.

FERNANDES, M. S.; GOLDIM, J.R. A sistematização de dados e informações em saúde em um contexto de big data e blockchain. In: LUCCA, N.; PEREIRA DE LIMA, C.R.; SIMÃO, A.; DEZEM, R.M.M.M. (Org.). *Direito e Internet IV*. São Paulo: Editora Quartian Latin, 2019.

FERNANDES, M. S.; SILLA, L.; GOLDIM, J. R.; MARTINS-COSTA, J. Brazilian legal and bioethical approach about donation for research and patents of human body parts. **J Community Genet.**, v. 8, n. 3, p. 199-208, 2017.

FERREIRA, M. C. S.; MARTINEZ, L. L. Características epidemiológicas da população brasileira e implicações à condução de pesquisas clínicas. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo.**, v. 64, n. 2, p. 142-156, 2019.

FORTES, P. A. C.; ZOBOLI, E. L. C. P. **Bioética e Saúde pública**. São Paulo: Loyola, 2003. 167p.

GOLDIM, J. R. A avaliação do projeto de pesquisa: aspectos científicos, legais, regulatórios e éticos. **Revista do HCPA & Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, v. 26, n. 3, p. 83-86, 2006.

GOLDIM, J. R. A avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa. **Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, v. 27, n. 1, p. 66-73, 2007.

GROSS, A. S.; HARRY, A. C.; CLIFTON, C. S.; DELLA PASQUA, O. Clinical trial diversity: An opportunity for improved insight into the determinants of variability in drug response. **Br J Clin Pharmacol.**, v. 88, n. 6, p. 2700-2717, 2022. doi:[10.1111/bcp.15242](https://doi.org/10.1111/bcp.15242)

HULLEY, S. B. *et al.* **Delineando a Pesquisa Clínica: Uma Abordagem Epidemiológica.** Porto Alegre: Artmed, 2015. 496 p.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Características Étnico-Raciais da População. Classificação e Identidades.** Rio de Janeiro: IBGE, 2013.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD Contínua).** Rio de Janeiro: IBGE, 2021.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Recenseamento do Brasil: 1872-1920, 1872-1930, 1940-2010.** Rio de Janeiro: IBGE, 2010.

ICH. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. **Guideline for good clinical practice E6(R1).** London: ICH, 1996.

JOST, T. S. Considering Race and Ethnicity in Covid Risk Assessments — Legal Concerns and Possible Solutions. **N Engl J Med**, v. 387, p. 481-483, 2022.

KAC, G.; SICHIERY, R.; GIGANTE, D. P. (orgs). **Introdução à epidemiologia nutricional.** Rio de Janeiro: Fiocruz/Atheneu, 2007. 580p.

KANDI, V.; VADAKEDATH, S. Clinical Trials and Clinical Research: A Comprehensive Review. **Cureus**, v. 15, n. 2, p. e35077, 2023.

KING, T. E. Jr. Racial Disparities in Clinical Trials. **N Engl J Med**. v. 346, n. 18, p. 1400-1402, 2002.

LAGUARDIA, J. O uso da variável "raça" na pesquisa em saúde. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 14, n. 2, p. 197–234, jul. 2004.

LANG, T. A.; ALTMAN, D. G. Statistical analyses and methods in the published literature: the SAMPL guidelines. **PLoS Med.**, v. 12, n. 2, e1001742, 2015.

LAURENCIN, C. T.; MCCLINTON, A. The COVID-19 Pandemic: a Call to Action to Identify and Address Racial and Ethnic Disparities. **J Racial Ethn Health Disparities**, v. 7, n. 3, p. 398-402, 2020.

MELLO, F. A.; MARTINEZ, L. L. Por um marco legal para as pesquisas clínicas em seres humanos no Brasil. **Rev Trib**. v. RT1004, p. RR-16.1, 2019.

MOHAN, S. V.; FREEDMAN, J. A Review of the Evolving Landscape of Inclusive Research and Improved Clinical Trial Access. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 113, p. 518-527, 2023.

MURAI, I. H. *et al.* Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA.**, v. 325, n. 11, p. 1053-1060, 2021.

NDA. NATIONAL DEFENSE AUTHORIZATION ACT. **Fiscal Year 2021.**

Congress.gov. 2020. Disponível em:

<https://www.congress.gov/bill/116th-congress/senate-bill/4049/text>. Acesso em: 8 maio 2023.

OMOP. OBSERVATIONAL MEDICAL OUTCOMES PARTNERSHIP. **OMOP**

Guidelines. 2023. Disponível em: <https://ohdsi.org/omop/>. Acesso em: 2 ago. 2023.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **COVID-19 Dashboard.** 2023a.

Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 2 ago. 2023.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **COVID-19 Dashboard by region.**

2023b. Disponível em: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>. Acesso em: 2 ago. 2023.

OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Boas Práticas Clínicas:**

Documento das Américas. 2005. Disponível em:

https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/boas_praticas_clinicas_opas.pdf.

Acesso em: 4 ago. 2023.

OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **COVID-19 - OPAS.** 2021.

Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em: 2 ago. 2023.

OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Histórico da pandemia**

COVID-19. 2020. Disponível em:

<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 2 ago. 2023.

OSÓRIO, R. G. **O sistema classificatório de "cor ou raça" do IBGE.** Brasília:

Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), novembro de 2003. (Produto do

Projeto BRA/01/013, "Combate ao racismo e superação das desigualdades raciais").

PALACIOS, R. *et al.* Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III

Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals

with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac -

PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled

trial. **Trials.**, v. 21, n. 1, p. 853, 2020. doi: 10.1186/s13063-020-04775-4.

PARRA, F. C. *et al.* Color and genomic ancestry in Brazilians. **Proc Natl Acad Sci U**

S A., v. 100, n. 1, p. 177-82, 2003.

PENA, Sérgio D. J. **Humanidade sem Raças?**. São Paulo: Publifolha, 2008. 69 p.

RÉA-NETO, A. *et al.* An open-label randomized controlled trial evaluating the efficacy

of chloroquine/hydroxychloroquine in severe COVID-19 patients. **Sci Rep.**, v. 11, p.

9023, 2021.

RIBEIRO, D. **Pequeno Manual Antirracista**. São Paulo: 1ª Companhia das Letras, 2019.

ROUTEN, A. *et al.* Strategies to record and use ethnicity information in routine health data. **Nature Medicine**, v. 28, p. 1338-1342, 2022.

RUIZ-LINARES, A. *et al.* Admixture in Latin America: geographic structure, phenotypic diversity and self-perception of ancestry based on 7,342 individuals. **PLoS Genetics**, v. 10, n. 9, e1004572, 2014.

SBPPC. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PROFISSIONAIS EM PESQUISA CLÍNICA. **Quais as fases de uma pesquisa clínica?** 2023. São Paulo: SBPPC. Disponível em: <https://www.sbppc.org.br/fases-de-uma-pesquisa-clinica>. Acesso em: 10 mar. 2023.

SCHULTZ, A.; SAVILLE, B. R.; MARSH, J. A.; SNELLING, T. L. An introduction to clinical trial design. **Paediatr Respir Rev.**, v. 32, p. 30-35, 2019.

SENIOR, P. A.; BHOPAL, R. Ethnicity as a variable in epidemiological research. **BMJ.**, v. 309, n. 6950, p. 327-330, 1994.

SHARMA, A.; PALANIAPPAN, L. Melhorando a diversidade na pesquisa médica. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 7, p. 74, 2021.

SUAREZ-KURTZ, G. Farmacogenômica e a diversidade genética da população brasileira. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 8, p. 1650–1651, 2009.

U.S. GOVERNMENT PUBLISHING OFFICE. **Code of Federal Regulations**. 2023. Disponível em: <https://www.govinfo.gov/app/collection/cfr>. Acesso em: 10 dez. 2023.

VOYSEY, M. *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. **Lancet.**, v. 397, n. 10269, p. 99-111, 2021.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. **JAMA.**, v. 310, n. 20, p. 2191-4, 2013.

YUDELL, M.; ROBERTS, D.; DESALLE, R.; TISHKOFF, S. Taking race out of human genetics. **Science**, v. 351, n. 6273, p. 564-565, 2016.

APÊNDICE A – Produto

Análise Antecipada de Critérios de Inclusão: Diversidade Étnica e Racial em Ensaios Clínicos.

Esta ferramenta destina-se aos pesquisadores para avaliar previamente a relação, a inclusão de participantes de ensaios clínicos e os critérios de diversidade étnica e racial, a fim de promover a representatividade populacional.

* Indica uma pergunta obrigatória

1. Título do ensaio clínico: *

2. Nome do(a) pesquisador(a): *

3. E-mail do(a) pesquisador(a): *

4. E-mail para envio dos resultados desta análise: *

5. Nome da instituição: *

6. Nome do departamento: *

Informações acerca da condição de saúde do participante

Estas perguntas estão relacionadas aos critérios de inclusão de possíveis participantes de pesquisa, considerando características étnicas ou raciais.

7. Existem informações disponíveis, na literatura, sobre a doença ou a condição de saúde estudadas estarem relacionadas a grupos étnicos e raciais específicos?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não
 Não sei

8. No contexto brasileiro, há informações disponíveis, na literatura ou no protocolo clínico, que indiquem a presença de semelhanças e/ou diferenças na doença ou na condição em estudo em relação aos grupos étnicos ou raciais?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não
 Não sei

Desenvolvimento de medicamento, produto ou outras tecnologias na área da saúde

Estas perguntas estão relacionadas ao programa de desenvolvimento de medicamentos, de produtos médicos ou de outras tecnologias na área da saúde.

9. Quais dos itens descritos abaixo, referentes ao ensaio clínico, foram configurados de forma específica para abordar a inclusão de grupos étnicos e raciais sub-representados?

Marque todas que se aplicam.

- Desenho do estudo
 Seleção da população de estudo
 Critérios de elegibilidade
 Desfechos planejados
 Localizações geográficas

10. Existem evidências, nos estudos de farmacologia clínica, que diferenciem grupos étnicos ou raciais em termos de farmacocinética (PK), farmacodinâmica (PD) e farmacogenômica (FGx)?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não
 Não sei

Recrutamento de participantes da pesquisa

Estas perguntas destinam-se a coletar informações sobre o delineamento de participantes de ensaios clínicos, quanto aos critérios de diversidade étnica e racial.

11. Quais grupos étnicos/raciais foram incluídos na amostra de participantes, *segundo a classificação do IBGE/2021?* *

Marque todas que se aplicam.

- Brancos
 Pretos
 Pardos
 Amarelos
 Indígenas
 Outro: _____

12. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e os demais materiais direcionados aos participantes da pesquisa é acessível à compreensão dos diferentes grupos a serem incluídos, considerando os diferentes aspectos culturais e de uso de linguagem?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não

13. A pesquisa considera a criação de parcerias com organizações ou comunidades para facilitar o recrutamento e a divulgação do estudo?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não
 Não sei

14. Os formulários e questionários usados no ensaio clínico incluem opções de resposta que permitem diferenciar a diversidade étnica, racial e cultural dos participantes?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não
 Não sei

Características do protocolo clínico

15. Há instruções para comunicação de resultados do ensaio clínico, visando a atingir diversos grupos ou comunidades demográficas?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não
 Não sei

16. Se a resposta anterior for sim, qual ou quais?

17. Havendo características que indiquem diferenças entre grupos étnicos e raciais, há planejamento para estratificar a amostra do ensaio clínico conforme a classificação do IBGE (brancos, pretos, pardos, amarelos e indígenas)?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não
 Não sei

18. Se a resposta anterior for sim, qual ou quais?

19. Há planejamento para estratificar a amostra do ensaio clínico com base em alguma outra classificação reconhecida?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não
 Não sei

20. Se a resposta da questão anterior for sim, qual?

Após a conclusão do preenchimento.

Prezado(a) Pesquisador(a),

Gostaríamos de informar que o preenchimento do questionário foi concluído com sucesso.

Um relatório detalhado, contendo as análises e conclusões derivadas das respostas coletadas, será enviado diretamente no endereço de e-mail fornecido por você durante o preenchimento do questionário.

Muito obrigado!

Este conteúdo não foi criado nem aprovado pelo Google.

Google Formulários

ANEXO A - Parecer do AGHUse



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DIRETORIA DE PESQUISA
Comissão Científica e Comitê de Ética em Pesquisa
Parecer de Projeto de Pesquisa

Projeto

2023-0251 - A representatividade étnica e racial dos participantes dos estudos clínicos da COVID-19 no Brasil

Pesquisador Responsável: MARCIA SANTANA FERNANDES

Origem: HCPA >> Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica

Realização: HCPA >> Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica

Resumo Estruturado - Introdução:

Os estudos clínicos estão em evidência desde o início da pandemia da COVID-19, impactando não apenas o sistema de saúde e a economia global, mas também o meio acadêmico e científico (CRF/SP, 2022; OPAS, 2020). Os médicos e profissionais de saúde dependem dos resultados de estudos clínicos para orientar suas práticas, utilizando essas informações como base para tomar decisões sobre tratamentos e cuidados aos pacientes (SCHULTZ et al., 2019). São estudos sistemáticos em voluntários humanos que seguem o método científico para comprovar os efeitos de medicamentos e tratamentos, identificar reações adversas e avaliar a eficácia e segurança (OPAS, 2005). Os estudos clínicos são conduzidos em quatro fases: 1

Na fase I, o primeiro estudo em seres humanos, é realizado com um grupo de poucos voluntários saudáveis (CNS, 1997) para avaliar uma faixa de dosagem segura da medicação e identificar os possíveis efeitos colaterais (OMS, 2016). 2

Fase II: é realizada com um número limitado de pacientes acometidos pela doença, buscando estabelecer a segurança e também as relações dose-resposta da medicação, com o objetivo de obter dados sólidos para consubstanciar os estudos posteriores (CNS, 1997). 3

Na fase III é realizada com grandes grupos de pacientes para determinar o risco benefício da medicação e seu valor terapêutico (CNS, 1997), sendo os estudos necessários para aprovação regulatória no país (OMS, 2016). 4

A Fase IV tem como objetivo realizar vigilância de novas reações adversas pós-comercialização da medicação (CNS, 1997). Desde 1997, a Diretriz do International Council for Harmonisation/Good Clinical Practice (ICH-GCP) estabelece um padrão internacional de qualidade ética e científica para projetar, conduzir, registrar e relatar estudos que envolvam a participação de seres humanos (ENGLEV; PETERSEN, 2003). Segundo o ICH/GCP, a população do estudo deve representar as diversas populações para as quais o medicamento se destina, e que, estudos conduzidos em fases mais posteriores do desenvolvimento da droga, devem envolver participantes que sejam representativos das diversas populações que receberão a intervenção na prática clínica (ICH, 1996). Nas últimas décadas, a agência regulatória dos Estados Unidos, a Food and Drug Administration (FDA), vem promovendo práticas que apoiam os estudos clínicos a ampliar os critérios de elegibilidade (CDER, 2018). Um relatório publicado pelo Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos (CDER) da FDA analisou os dados demográficos dos ensaios clínicos realizados nos Estados Unidos em 2020. Os resultados revelaram uma falta de representatividade étnica/racial dos estudos clínicos em relação à população do país (CDER, 2018). Com relação ao Brasil, não existem estudos demonstrando se há representatividade étnica/racial nas pesquisas em território nacional. Sendo que, no Brasil,



concentrados nas regiões norte e nordeste (IBGE, 2022). Em contrapartida, os centros onde os estudos clínicos estão localizados em regiões sul e sudeste do país (BRASIL, 2020).

Resumo Estruturado - Metodologia:

Pesquisa qualitativa de análise de conteúdo de textos e documentos publicados. O tipo da revisão será *integrativa* sobre os critérios de escolha de participantes de pesquisa conforme as características étnicas/raciais da COVID-19. A revisão de literatura será realizada em base de dados da área da Saúde como Pubmed e Scielo, em língua portuguesa, inglês e espanhol através de DeCS/MeSH: brasil AND (covid-19 OR SARS-COV-2 OR Tratamento Farmacológico da COVID-19) AND *Ensaio Clínico Fase III*. Serão incluídos estudos clínicos randomizados nacionais, de fase II/III, artigos publicados no ano de 2020-2022 realizados com a população brasileira sobre a COVID-19. O software Mendeley será utilizado como uma ferramenta a fim de auxiliar na seleção e extração dos dados dos artigos. A extração das informações demográficas, ou seja, a prevalência de raças e etnias dos participantes, será feita a partir da tabela descritiva dos estudos clínicos randomizados. A coleta de variáveis demográficas da população brasileira será com base nas informações do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Além disso, será realizada a busca de documentos das principais autoridades reguladoras (Organização Mundial da Saúde *e* OMS, FDA, EMA) no âmbito da Pesquisa Clínica, no Brasil e no mundo, sobre o tema central - diversidade étnica/racial. Conforme a Resolução N° 466, de 12 de dezembro de 2012, este projeto de pesquisa está dispensado da avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa por envolver somente trabalhos já publicados em bases de dados públicas, não envolver coleta de dados pessoais e também não ser intervencionista.

Resumo Estruturado - Objetivos:

OBJETIVOS OBJETIVO GERAL Avaliar a variabilidade étnica/racial dos participantes nos ensaios clínicos randomizados para a COVID-19, considerando a população do Brasil. **OBJETIVOS ESPECÍFICOS-** Elencar os estudos clínicos randomizados da COVID-19 realizados na população brasileira nos centros de pesquisa no Brasil. - Comparar a representatividade racial dos participantes nos estudos clínicos realizados no país com as proporções raciais da população brasileira. - Analisar os critérios de recrutamento utilizados nos ensaios clínicos randomizados para a COVID-19 no Brasil, identificando as possíveis barreiras à participação de grupos étnicos e raciais minoritários.- Pesquisar aspectos éticos, legais, regulatórios e de Boas Práticas Clínicas publicados pelas principais autoridades reguladoras no âmbito da Pesquisa Clínica, sobre o tema central - diversidade populacional.

Parecer

Comentários gerais sobre o projeto:

Prezados,

Ainda que o produto "Calculadora" esteja pouco explicado no texto do projeto, entendemos que o presente projeto poderá gerar produto.

Assim, entendemos que o presente projeto poderá resultar em produtos passíveis de proteção de propriedade industrial. Estamos disponíveis para auxiliá-los em qualquer momento durante o desenvolvimento do projeto através do e-mail nitt@hcpa.edu.br.

É importante salientar que o produto NÃO seja divulgado (resumos, artigos, palestras, entre outros) antes da proteção perante ao INPI.



Data de Entrega do Parecer: 29/06/2023 17:13:00

Decisão: Aprovado